Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der
Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor:Prof. Dr. F.A.Gries

Untersuchungen zum Verhalten von Körpergewicht, Blutglukose und Plasmainsulin sowie zur Entwicklung der Fettgewebszellularität von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer, weiblicher Osborne-Mendel Ratten.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Georg Noever

1980

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0002

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof.Dr. Straßburg

Referent
gez.: Prof.Dr.Dr. Herberg

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Müller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Diabetes-Forschungsinstitut an der
Universität Düsseldorf
Geschäftsführender Direktor:Prof. Dr. F.A.Gries

Untersuchungen zum Verhalten von Körpergewicht, Blutglukose und Plasmainsulin sowie zur Entwicklung der Fettgewebszellularität von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer, weiblicher Osborne-Mendel Ratten.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Georg Noever

1980

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	8
2.	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1.	Tiermaterial	12
2.2.	Tierhaltung	12
2.3.	Futter	12
2.3.1.	Zusammensetzung des Futters	13
2.4.	Behandlung der Versuchstiere mit Streptozotocin zur Erzeugung einer hypoinsulinämischen Stoffwechsellage	15
2.5.	Einstellung der Stoffwechsellage der Versuchstiere mit Insulin	15
2.5.1.	Austestung des für unsere Untersuchungen geeigneten Insulinpräparates	15
2.5.2.	Substitution der Versuchstiere mit Insulin	16
2.6.	Gewichtskontrolle der weiblichen Versuchstiere	17
2.7.	Paarung der weiblichen Versuchstiere	17
2.8.	Bereitstellung von Kontrolltieren und Ammen	17
2.9.	Haltung der Nachkommen diabetischer und gesunder Ratten	17
2.10.	Entnahme der Blut- und Gewebsproben	18
2.10.1.	Blutentnahme bei den weiblichen Versuchstieren	18
2.10.2.	Blutentnahme bei den Jungtieren	18

		Seite
2.10.3.	Entnahme des Pankreas bei den Neugeborenen und Jungtieren	18
2.10.4.	Entnahme der Fettgewebsproben bei den Neugeborenen und Jungtieren	18
2.11.	Analytische Methoden	19
2.11.1.	Bestimmung der Blutglukose	19
2.11.2.	Bestimmung des Plasmainsulins	20
2.11.3.	Extraktion des Pankreasinsulins	21
2.11.4.	Bestimmung des Pankreasinsulins	22
2.11.5.	Extraktion der veresterten Fettsäuren (EFS) aus dem Fettgewebe	22
2.11.6.	Bestimmung der veresterten Fettsäuren (EFS) in Fettgewebsproben	23
2.11.6.1.	Reagenzien	23
2.11.7.	Isolierung von Fettzellen des subcutanen und perirenalen Fettgewebes	24
2.11.7.1.	Methode	24
2.11.7.2.	Reagenzien	25
2.11.8.	Bestimmung des mittleren Fettzelldurchmessers	25
2.11.9.	Bestimmung des mittleren Fettzellvolumens	26
2.11.10.	Bestimmung der Fettzellzahl/g Fettgewebe und Bestimmung der Gesamtfettzellzahl	26
2.12.	Statistische Auswertung	27
2.13.	Fixierung und Färbung der histologischen Präparate	29

		Seite
2.14.	Gewebebehandlung für elektronenmikroskopische Darstellung	32
3.	ERGEBNISSE	34
3.1.	Der Effekt unterschiedlicher Insulinpräparate auf den diurnalen Blutglukosespiegel bei Streptozotocin-diabetischen, weiblichen Osborne Mendel-Ratten	35
3.2.	Prüfung auf Antikörper gegen Insulin im Serum von Streptozotocin-diabetischen, mit Insulin behandelten, weiblichen Osborne-Mendel Ratten	40
3.3.	Substitution der Muttertiere mit Insulin	42
3.4.	Die Entwicklung des Körpergewichts Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten während der Gravidität	43
3.5.	Blutglukosespiegel Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten 2 Tage vor der Geburt	47
3.6.	Blutglukosekonzentrationen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Osborne-Mendel Ratten zum Zeitpunkt der Geburt	49
3.7.	Das Körpergewicht der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere	49

Seite

3.8. Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt 50

3.9. Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt 52

3.10. Die Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere 2 Tage vor der Geburt oder zum Zeitpunkt der Geburt 53

3.10.1. Kollektive A und B 53

3.10.2. Kollektive C und K_2 54

3.11. Die Beziehung zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und der Neugeborenen der Kollektive C und K_2 zum Zeitpunkt der Geburt 57

3.12. Die Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden nach der Geburt 60

3.12.1. Kollektive A, B und K_1 62

3.12.2. Kollektive C und K_2 68

3.13. Blutglukose-, Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom 2. bis 7. Tag nach

Seite

3.14. Pankreashistologie von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer (Kollektiv C) und gesunder (Kollektiv K_2) weiblicher Osborne-Mendel Ratten 82

3.14.1. Neugeborene des Kollektivs K_2 82

3.14.2. Neugeborene des Kollektivs C 89

3.15. Die Entwicklung des Körpergewichts der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 70. Tag post partum 106

3.16. Die Entwicklung der Fettgewebszellularität bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten 111

3.16.1. Untersuchungen zur Feinstruktur des subcutanen Fettgewebes 111

3.16.2. Mittleres Fettzellvolumen des subcutanen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 21. Tag nach der Geburt 113

3.16.3. Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des perirenalen Fettgewebes bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt 117

Seite

3.16.4.	Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des subcutanen Fettgewebes bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt	121
4.	DISKUSSION	125
5.	ZUSAMMENFASSUNG	158
6.	LITERATURVERZEICHNIS	161

1. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus ist heutzutage eine der häufigsten Stoffwechselkrankheiten. Die Morbidität liegt in Deutschland bei 2 - 3 % (SCHETTLER 1972). Da die Krankheit bei ca. 10 % der Diabetikerinnen vor dem 40. Lebensjahr auftritt, kann eine Schwangerschaft häufig zur Komplikation des Diabetes führen.

Es hat sich gezeigt, daß die Schwangerschaft per se eine diabetogene Wirkung hat. Man vermutet als Ursache einen Anti-Insulin-Effekt verschiedener, in der Schwangerschaft vermehrt auftretender Hormone, wie von ACTH, Cortisol, Choriongonadotropin, Östrogenen und Progesteron (WHITE 1971).

Es sind verschiedene Klassifikationen zur Beurteilung des Schweregrades des mütterlichen Diabetes während der Schwangerschaft vorgeschlagen worden. 1949 wurde von WHITE eine Einteilung in sechs Kategorien vorgenommen, die auf dem Schweregrad des Diabetes vor der Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßveränderungen beruht. Diese Einteilung schließt eine Prognose für die fetale Entwicklung ein. PEDERSEN und PEDERSEN (1965) schlugen eine andere Klassifikation zur Beurteilung der Prognose für das Kind vor, die sich auf das Auftreten von verschiedenen Komplikationen bei der Mutter, wie Pyelonephritis, Präkoma, schwere Azidose oder Eklampsie während der Schwangerschaft, bezieht. Diese Einteilungen wurden aus dem Bedürfnis heraus aufgestellt, die Veränderungen der Neugeborenen diabetischer Mütter zu differenzieren und auf konkrete Stoffwechselstörungen im

mütterlichen Organismus zu beziehen, um möglicherweise Vorsorgemaßnahmen treffen zu können. In der Regel sind die Neugeborenen diabetischer Mütter schwerer als gleichaltrige Kinder gesunder Mütter (PEDERSEN 1954). Liegen jedoch bei den Müttern Gefäßkomplikationen vor,insbesondere eine diabetische Nephropathie, sind die Kinder häufig untergewichtig (OPPE, HSIA und GELLIS 1957).

PEDERSEN und OSLER (1961) führten das Übergewicht von Kindern diabetischer Mütter auf das mütterliche Überangebot an Glukose zurück, wodurch es zur fetalen Hyperinsulinämie kommt, die ihrerseits von einer vermehrten Fettgewebsablagerung beim Feten gefolgt wird. Obwohl nicht bewiesen ist, daß Insulin eine echte Neubildung von Fettzellen bewirken kann, wird diese These im allgemeinen zur Erklärung der Veränderungen an Neugeborenen diabetischer Mütter herangezogen.

Bereits 1920 beschrieben DUBREUIL und ANDERODIAS, daß die Langerhansschen Inseln eines Neugeborenen einer glykosurischen Mutter hypertrophiert waren. Hypertrophie der Langerhansschen Inseln und Hyperplasie der B-Zellen sind inzwischen häufig nachgewiesen worden (CARDELL 1953; DRISCOLL, BENIRSCHKE und CURTIS 1960).

Nach HOET und HOET (1971) steht das Gewicht des Feten während der Schwangerschaft in einer Beziehung zum Grad der Hypertrophie der fetalen Langerhansschen Inseln, deren Struktur von den Blutglukosekonzentrationen der Mutter abhängt. Nach CRAWFORD (1965) soll sich zwischen der mütterlichen und fetalen Blutglukosekonzentration ein stetes Gleichgewicht einstellen.

Weitere typische Besonderheiten bei Neugeborenen diabetischer Mütter sind ein erhöhtes Herzgewicht, unreife Nieren und eine verstärkte extramedulläre Hämatopoese (CARDELL 1953). Häufig findet man nach der Geburt Hypoglykämien, erhöhte Plasmainsulinkonzentrationen, Antikörper gegen Insulin, Hyperbilirubinämie sowie eine vergleichsweise erhöhte Ausscheidung von Corticosteroiden (HUBBELL, MUIRHEAD und DRORBAUGH 1965). Diese geht mit einer Hypertrophie der Nebennieren einher (WHITE 1971). Die Rate körperlicher Mißbildungen ist gegenüber der Norm erhöht (WHITE 1971).

Experimentell ist es gelungen, ähnliche Veränderungen, wie man sie bei den Neugeborenen diabetischer Mütter findet, an verschiedenen Tiermodellen zu reproduzieren. Während früher häufig Alloxan-diabetische Ratten als Tiermodelle des Insulinmangeldiabetes verwendet wurden(ANGERVALL 1959; SOLOMON 1959; KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW 1960; BJÖRNTORP, ENZI KARLSSON, KROTKIEWSKI, SJOSTRÖM und SMITH 1974), wird heute dem antibiotisch wirksamen Streptozotocin der Vorzug bei der Erzeugung eines experimentellen Diabetes mellitus gegeben. Vor allem die geringere Allgemeintoxizität im Vergleich zum Alloxan ist die Ursache der häufigeren Anwendung des Streptozotocin.

Wenn auch die Stoffwechselsituation eines Streptozotocindiabetischen Tieres viele Ähnlichkeiten zum Diabetes-Syndrom beim Menschen aufweist, darf man nicht übersehen, daß speziesspezifische Besonderheiten die Auswertung und Interpretation von Ergebnissen, die am Tier gewonnen und in Beziehung zum

Stoffwechsel beim Menschen gesetzt werden, erschweren oder sogar verfälschen können. Daher ist es notwendig, zuerst eine exakte Definition des Tiermodelles zu erstellen.
In der vorliegenden Arbeit soll der Frage, ob Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten ein geeignetes Tiermodell der Entwicklung der Fettgewebszellularität bei Kindern diabetischer Mütter sind, nachgegangen werden.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Tiermaterial.

Als Versuchstiere wurden weibliche Osborne-Mendel Ratten verwendet, die im Diabetes-Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf gezüchtet werden. Die Originalkolonie entstammt dem Institut für Tierzucht der Universität Zürich.

2.2. Tierhaltung.

Die Tiere wurden in einem Raum mit konstanter Temperatur von 23 $\pm$ 2° C, konstanter relativer Luftfeuchtigkeit von 55 $\pm$ 5 % und einem 12-stündigen Hell-Dunkel-Rhythmus (6:00 - 18:00 und 18:00 - 6:00 Uhr) gehalten. Jedes Tier war einzeln in einem Makrolon-Käfig Typ 3 (Grundfläche 27 x 42 cm) (W. Ehret, Emmendingen), untergebracht. Die Käfigböden waren mit gereinigtem Sägemehl (Fa. Buntenbach, Solingen) ausgelegt. Die Käfige wurden zweimal wöchentlich gereinigt.

2.3. Futter.

Die Tiere hatten ständig Zugang zu nicht angesäuertem Wasser und einem Standard-Rattenfutter (Fa. Intermast, Bockum-Hövel).

2.3.1. Zusammensetzung des Futters

20,00 %	Eiweißkonzentrat, bestehend aus
45,0 %	Sojaschrot, extrahiert, getoastet
30,0 %	Dorschmehl
10,0 %	Fischmehl
10,0 %	Süßmolkenpulver
5,0 %	Fischpreßsaft, getrocknet (fish solubles)
54,00 %	Getreideschrote, und zwar
32,0 %	Gerste
12,0 %	Weizen
10,0 %	Mais
6,00 %	Haferflocken
6,00 %	Zwiebackmehl
4,00 %	Tapiokamehl
3,00 %	Weizenkeime
2,00 %	Weizenkleie
2,00 %	Luzernegrünmehl
1,00 %	distillers solubles
0,15 %	Vitamin-Vollkonzentrat
1,85 %	Mineralstoffmischung
100,00 %	

Weender Analyse

Rohprotein	19,60 %
Rohfett	3,90 %
Rohfaser	4,60 %
Asche	6,20 %
H_2O	11,40 %
N-freie Extraktstoffe	54,30 %
	100,00 %

Analytischer Stärkegehalt

Freie Stärke	41,2 % $\pm$ 5 %

Vitaminzusatz (pro kg Diät werden zugesetzt)

Vitamin A	30 000	I.E.
D_3	6 000	I.E.
E	30	mg
K_3	2,2	mg
B_1	9	mg
B_2	9	mg
B_6	9	mg
B_{12}	30	mcg
Ca-D-Panthothenat	21	mg
Nicotinsäureamid	60	mg
Folsäure	2,2	mg
Cholinchlorid	300	mg
Biotin	100	mcg

Mineralstoffgehalt (pro kg Diät)

Calcium	11 200	mg
Phosphor	7 700	mg
Magnesium	2 000	mg
Kalium	10 000	mg
Natrium	1 900	mg
Chlorid	4 900	mg
Schwefel	5 100	mg
Eisen	320	mg
Mangan	105	mg
Zink	89,4	mg
Kupfer	14,9	mg
Kobalt	450	mcg
Jod	450	mcg
Fluor	16,9	mg
Molybdän	1,09	mg

Aminosäurengehalt (pro kg Diät)

Glycin	13 000	mg
Alanin	13 600	mg
Cystin	2 400	mg
Serin	9 400	mg
Methionin	3 600	mg
Threonin	9 200	mg
Valin	13 400	mg
Leucin	20 500	mg
Isoleucin	9 700	mg
Asparaginsäure	21 800	mg
Glutaminsäure	33 500	mg
Arginin	14 100	mg
Lysin	10 500	mg
Phenylalanin	10 600	mg
Tyrosin	7 900	mg
Tryptophan	10 300	mg
Histidin	5 200	mg
Prolin	14 000	mg

2.4. Behandlung der Versuchstiere mit Streptozotocin zur Erzeugung einer hypoinsulinämischen Stoffwechsellage.

Streptozotocin, Lot. Nr. 1613 E U-9889 (Upjohn Co.[+], Kalamazoo, Michigan, USA), wurde in Citratpuffer gelöst.

Zusammensetzung des Citratpuffers:

	0,1 m	Citronensäure (Merck, Darmstadt)	21,0	g
+	1 n	NaOH (Merck, Darmstadt)	200	ml
+		Aqua bidest ad	1 000	ml
		davon	70	ml
+	0,1 n	HCl (Merck, Darmstadt)	30	ml

Einstellung des pH auf 4,2 - 4,5.

Im Alter von 2 - 3 Monaten wurde den Versuchstieren nach einer 16-stündigen Fastenperiode 65 mg Streptozotocin/kg Körpergewicht intraperitoneal verabreicht. In Citratpuffer gelöst, ist Streptozotocin nur etwa 5 Minuten haltbar. Daher wurden jeweils nur 20 mg in 10 ml Puffer gelöst und sofort verbraucht. Das injizierte Volumen betrug 1 ml/40 g Körpergewicht.

2.5. Einstellung der Stoffwechsellage der Versuchstiere mit Insulin.

2.5.1. Austestung des für unsere Untersuchungen geeigneten Insulinpräparates.

In einem Vorversuch testeten wir an Kollektiven von jeweils 10 mit Streptozotocin behandelten Tieren die folgenden Insulinpräparate aus.

a) Insulin Novo Lente (40 IE/ml) (Novo Industrie, Pharmaceutica, Mainz)
b) Insulin Novo Ultralente (40 IE/ml) (Novo Industrie, Pharmaceutica, Mainz)

[+] Wir danken Herrn Dr. G. Dulin für die freundliche Überlassung des Streptozotocin

c) Insulin Hoechst (40 IE/ml)(Hoechst AG, Frankfurt/Main).

Über 36 Stunden wurde den Tieren 4stündlich Blut aus der Schwanzspitze entnommen und die Blutglukose bestimmt. Aus der graphischen Darstellung des Blutglukose-Tagesprofils ersahen wir, daß die Substitution mit Insulin Novo Lente die geeigneten Bedingungen für unsere Fragestellung schuf. Im weiteren Versuchsablauf verwendeten wir daher stets Insulin Novo Lente.

2.5.2. Substitution der Versuchstiere mit Insulin.

Bei unseren weiblichen Versuchstieren entnahmen wir an den 2 folgenden Tagen nach Streptozotocin-Gabe morgens zwischen 8:00 - 9:00 Uhr Blut und bestimmten den Blutglukosespiegel. Nur Tiere, deren Blutglukosewerte über 300 mg/dl lagen, wurden für den Versuch verwendet.

Vom darauffolgenden Tag an wurde täglich zwischen 15:00 - 16:00 Uhr mit Insulin Novo Lente substituiert. Die Dosierung lag zwischen 3 - 6 IE Insulin/100 g Körpergewicht/Tag. Die exakte individuelle Dosierung richtete sich nach den jeweils am Montag- und Donnerstagmorgen zwischen 8:00 - 9:00 Uhr bestimmten, individuellen Blutglukosespiegeln. Die jeweils injizierten Volumina lagen zwischen 1 - 3 ml/Tier, da die handelsübliche Insulinlösung unmittelbar vor der Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung auf Konzentrationen zwischen 3 - 6 IE Insulin/ml Lösung gebracht wurde. Die Injektionen wurden subcutan in den inneren Oberschenkelbereich auf jeweils alternierende Seiten verabreicht.

2.6. Gewichtskontrolle der weiblichen Versuchstiere.
Unmittelbar vor der täglichen Insulinsubstitution wurde das Körpergewicht der Versuchstiere mit einer Oberschalenwaage (Typ Sartorius 2304) kontrolliert und protokolliert.

2.7. Paarung der weiblichen Versuchstiere.
Die Versuchstiere wurden 10 Tage nach Streptozotocin-Gabe mit männlichen Ratten gleichen Alters und Stammes verpaart. 3 Tage später wurden die Tiere wieder getrennt und die weiblichen Tiere, wie vor der Paarung, in Einzelkäfigen gehalten.

2.8. Bereitstellung von Kontrolltieren und Ammen.
Zum gleichen Zeitpunkt wie die Streptozotocin-behandelten Ratten wurden auch gesunde Tiere desselben Alters miteinander verpaart. Die gesunden weiblichen Tiere dienten zur Bereitstellung von Ammen für die Nachkommen der diabetischen Muttertiere, die Neugeborenen dieser gesunden Tiere wurden als Kontrolltiere der Nachkommen der Streptozotocin-behandelten Ratten verwendet.

2.9. Haltung der Nachkommen diabetischer und gesunder Ratten.
Alle Nachkommen diabetischer Tiere und die Nachkommen gesunder Ratten (Kontrolltiere), die später als 24 Stunden nach der Geburt getötet werden sollten, wurden zu je 6 Tieren zu einer gesunden Amme gesetzt. Mit dieser Maßnahme sollte eine identische Ernährung der Versuchs- und Kontrolltiere gewährleistet werden.
3 Wochen nach der Geburt wurden die Jungtiere von den Ammen getrennt und jeweils die männlichen und weiblichen eines Wurfs zusammen aufgezogen. Alle Tiere hatten freien Zugang zu Futter und Wasser.

2.10. Entnahme der Blut- und Gewebsproben.

2.10.1. Blutentnahme bei den weiblichen Versuchstieren.
Die Blutglukosekontrollen bei den weiblichen Versuchstieren während der Gravidität wurden jeweils montags und donnerstags zwischen 8:00 - 9:00 Uhr durchgeführt. Den Tieren wurde immer in der gleichen Reihenfolge Mischblut aus der skarifizierten Schwanzspitze entnommen.

2.10.2. Blutentnahme bei den Jungtieren.
Jungtiere bis zum Alter von 14 Tagen wurden durch Scherenschlag getötet, ältere Tiere wurden guillotiniert. Blut zur Blutglukose- und Plasma-Insulin-Bestimmung wurde unmittelbar nach der Tötung aus den arteriellen und venösen Halsgefäßen entnommen.
Den neugeborenen Tieren bis zum Alter von 2 Tagen wurde außerdem während der weiteren Präparation Blut und Gewebswasser zusammen entnommen, um genügend Material zur Insulin-Bestimmung zu erhalten.

2.10.3. Entnahme des Pankreas bei den Neugeborenen und Jungtieren.
Die Bauchhöhle der Tiere wurde durch einen Medianschnitt eröffnet und der Magen hochgeklappt. Dann wurde das dahinterliegende Pankreas mit einer feinen Pinzette vorsichtig gefaßt und möglichst schnell in toto exzidiert, in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bis zur Aufbereitung im Tiefkühlschrank bei -18° C aufbewahrt.

2.10.4. Entnahme der Fettgewebsproben bei den Neugeborenen und Jungtieren.
Tieren bis zum Alter von 20 Tagen wurden etwa 100 mg

subcutanes Fettgewebe aus der inneren Hüft-Oberschenkel-Region zur Fettzellisolierung entnommen. Bei 21, 42 und 70 Tage alten Tieren wurde das gesamte subcutane und perirenale Fettgewebe herauspräpariert, auf einer Feinwaage (Mettler H 54, Wägebereich 0,005-160 g) gewogen und jeweils etwa 100 mg zur Fettzellisolierung und Bestimmung der veresterten Fettsäuren eingesetzt.

2.11. Analytische Methoden.

2.11.1. Bestimmung der Blutglukose.

Das Blut wurde in mit Heparin (Liquemin, Hoffmann-La Roche AG, Basel) (5000 USP-E/ml) und Trasylol (Bayer, Leverkusen) (100000 KIE/10 ml) benetzten Plastikröhrchen (Fa. Eppendorf, Hamburg) aufgefangen. 25 µl Vollblut wurden zu 1 ml OFK-Lösung gegeben. Die Glukosekonzentration wurde sofort anschließend durch eine Reduktionsmethode mit Neocuproin mit einem Autoanalyzer II (Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York, USA) nach BITTNER und MANNING (1966) bestimmt.

Verwendete Lösungen

OFK-Lösung
- Oxalsäure (Merck, Darmstadt) 1 g
- + NaF (Merck, Darmstadt) 4 g
- + Aqua bidest ad 2000 ml
- + 30 % Brij (Technicon Instruments Corp., Tarrytown, New York, USA) 2 ml

Neocuproin
- $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 0,2 g
- + Neocuproin Hydrochlorid (Technicon Instruments Corp. Tarrytown, New York, USA) 0,4 g

  in 500 ml Aqua bidest gelöst und gemischt
- + Aqua bidest ad 2000 ml
- + 30 % Brij (Technicon Instruments Corp., Tarrytown, New York, USA) 1,0 ml

Natriumbikarbonat 0,25 m:

	Na_2CO_3 (Merck, Darmstadt)	26,5 g
	in 500 ml Aqua bidest gelöst	
+	Aqua bidest ad	2000 ml
	unter Hinzufügung von 30 % Brij (Technicon Instruments Corp., Tarrytown, New York, USA)	1,0 ml

2.11.2. Bestimmung des Plasma-Insulins.

In mit Heparin und Trasylol benetzten kleinen Plastikgefäßen (Fa. Eppendorf, Hamburg) wurde Vollblut aufgefangen und sofort zentrifugiert. Für eine Einzelbestimmung des Insulins wurden 100 µl Plasma eingesetzt. Wenn genügend Plasma vorhanden war, wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Von Tieren, die unmittelbar nach der Geburt getötet wurden, mußte häufig Plasma gepoolt werden, da die einzelnen Volumina zu gering waren, um exakte Bestimmungen zu erlauben. Die Insulinkonzentration wurde radioimmunologisch mit dem Phadebas^R-Testsatz (Deutsche Pharmacia GmbH, Abt. Diagnostika, Freiburg/Breisgau) gemessen. Die in µE/ml erhaltenen Werte wurden auf einen Ratteninsulinstandard (Fa. Novo, Kopenhagen, Lot. Nr. R 171) (ng/ml) bezogen, der in einer aufsteigenden Verdünnungsreihe bei jedem Testansatz mitgemessen wurde.

Testprinzip

Das zu untersuchende Plasma wird mit einer exakt definierten Menge jodmarkierten Insulins und an Sephadex-Partikel gebundenen Insulinantikörpern, die gegen Rinderinsulin gerichtet sind, versetzt und inkubiert. Das im Plasma vorhandene Insulin wird dabei an die Sephadex-gebundenen Insulinantikörper angelagert. Nach der Inkubation wird das Reaktionsgemisch 3mal mit physiologischer Kochsalz-

lösung gewaschen und jeweils zentrifugiert. Je höher die Insulinkonzentration im Plasma ist, desto mehr steigt die Bindung des Plasma-Insulins an die Antikörper an und desto mehr sinkt die Bindung des Jod-markierten Insulins an die Antikörper ab. Nach dem letzten Wasch- und Zentrifugiergang wird das an Sephadex-Partikel gebundene markierte Jod-Insulin in einem γ-Counter (Berthold-Frieseke, Wildbad/Rhön) gemessen. Als Insulinstandardkurve wird die Verdünnungsreihe einer Eichlösung verwendet.

2.11.3. Extraktion des Pankreasinsulins.

Methode:
Die Pankreasinsulinextraktion erfolgte nach einer eigenen Modifikation der von DAVOREN (1962) beschriebenen Methode.
Durchführung der Insulinextraktion:
Pankreasgewebe wird eingewogen (100 - 500 mg) und mit 15 ml saurem Alkohol bei Raumtemperatur homogenisiert. Das Homogenat wird eine Stunde bei Raumtemperatur in einem Schüttler (DESAGA, Heidelberg) geschüttelt und zentrifugiert, und der Überstand wird gesammelt.
Auf das Präzipitat werden wiederum 15 ml saurer Alkohol gegeben und nach einer Stunde Schütteln wird noch einmal zentrifugiert. Die Überstände der 1. und 2. Zentrifugation werden vereinigt und das Präzipitat wird verworfen.
Die vereinigten Überstände werden mit 5 n NH_4CH auf pH 8,0 - 8,4 gebracht und unmittelbar danach 5 Minuten zentrifugiert. Das Präzipitat wird verworfen und der Überstand mit 1 n H_2SO_4 auf pH 5,2 - 5,8 gebracht.
Zu diesem Überstand wird das 6fache Volumen Äther-

Alkohol (3,5 : 1,5) gegeben. Dieses Reaktionsgemisch wird über Nacht bei -10° C stehen gelassen.
Am nächsten Tag wird zentrifugiert und der Überstand verworfen. Das Präzipitat wird in 1 ml 2 n HCl gelöst und mit einer Pipette in ein Wassermannröhrchen vorsichtig überführt.
Das Zentrifugenglas wird mit ca. 2,3 ml 1 n NH_4OH nachgespült und die Spüllösung ebenfalls in das Wassermannröhrchen überführt. Anschließend wird der pH mit NH_4OH auf 3 - 4 gebracht und der Extrakt bis zur Insulinbestimmung bei -18° C eingefroren.
Reagenzien zur Extraktion des Pankreasinsulin

Äthanol 95 % (Merck, Darmstadt) p.a.		
saurer Alkohol	Äthanol 95 % p.a.	1400 ml
	+ Aqua bidest	350 ml
	+ H_3PO_4 D 1.65 (Merck, Darmstadt)	10 ml

5 n NH_4OH (Merck, Darmstadt)
1 n NH_4OH " "
2 n HCl " "
1 n H_2SO_4 " "
Diäthyläther p.a. "

2.11.4. Bestimmung des Pankreasinsulins.
Die Pankreasinsulinbestimmung erfolgte wie die Plasma-Insulinbestimmung mit dem Phadebas-Test. 0,1 ml des Pankreasinsulinextrakts werden mit einem Puffer (Deutsche Pharmacia GmbH, Abt. Diagnostika, Freiburg/Breisgau) auf 1 : 200 verdünnt. Aus dieser Verdünnung werden 100 µl in den Test eingesetzt.

2.11.5. Extraktion der veresterten Fettsäuren (EFS) aus dem Fettgewebe.
Eine abgewogene Menge Fettgewebe (ca. 100 mg) wird sofort nach der Präparation nach FOLCH, LEES und SLOANE-STANLEY (1957) in 6 ml Chloroform-Methanol (Volumenverhältnis 2 : 1) extrahiert. Der Extrakt wird auf 25 ml Chloroform-Methanol

aufgefüllt; ein Aliquot wird verdampft und der Verdampfungsrückstand in Isopropanol aufgenommen.

2.11.6. Bestimmung der veresterten Fettsäuren (EFS) in Fettgewebsproben.

Die veresterten Fettsäuren wurden im Autoanalyzer I (Fa. Technicon Instruments Corporation, Tarrytown, New York, USA) nach HERBERG (1967) mit der Hydroxamsäuremethode nach ANTONIS, PLATT und THORP (1965) bestimmt.

Prinzip:

Nach alkalischer Hydroxylaminolyse der Fettsäureneester bilden sich Hydroxamsäuren, die mit Fe-III-Ionen einen rotbraunen Farbkomplex mit einem Maximum bei 520 nm ergeben.

2.11.6.1. Reagenzien.

Alkalisches Hydroxylaminreagens

Vorratslösungen:

100 g NaOH p.a. in rotulis (Merck, Darmstadt) werden unter häufigem Umschütteln in warmem Methanol (Merck, Darmstadt) vorsichtig gelöst und nach Abkühlen bei 20° C auf 1000 ml aufgefüllt.

100 g Hydroxylamin-Hydrochlorid p.a. (Merck, Darmstadt) werden unter häufigem Umschütteln in warmem Methanol gelöst und nach Abkühlen bei 20° C auf 1000 ml aufgefüllt.

Gebrauchslösung:

Vor Gebrauch werden gleiche Teile der vorstehenden Lösungen gemischt, gut umgerührt, und 10 - 15 Minuten stehengelassen. Ausgefallene Kristalle werden abfiltriert.

Eisenperchloratreagens

Vorratslösung:

8,5 g farbloses Eisenperchlorat p.a. (Hopkins & Williams, Romford, England) werden in Aqua bidest gelöst und mit 70 %iger Perchlorsäure p.a. (Merck, Darmstadt) bei 20° C auf 250 ml aufgefüllt.

Gebrauchslösung:

755 ml Methanol p.a. (Merck, Darmstadt) werden mit 45 ml Eisenperchlorat-Vorratslösung gemischt, verschlossen, nach Abkühlen auf 20° C mit Methanol p.a. auf 800 ml aufgefüllt.

2.11.7. Isolierung von Fettzellen des subcutanen und perirenalen Fettgewebes.

Methode:
Die Isolierung der Fettzellen erfolgte nach RODBELL (1964).

2.11.7.1. Methode:
Zu 109 ml des Natriumbikarbonatpuffers (nach UMBREIT) werden 21 ml einer täglich frisch hergestellten 1,3 %igen $NaHCO_3$-Lösung gegeben und 20 Minuten mit Carbogen begast. Dann wird mit dem frisch begasten Puffer eine 4 %ige Albumin-Puffer-Lösung angesetzt und der pH mit 1/10 n NaOH auf 7,4 eingestellt.
Das Fettgewebe (100 mg) wird mit einer Schere sorgfältig zerkleinert und mit 3 ml Albuminpuffer sowie 10 mg Kollagenase eine Stunde bei 37° C im Warburgschüttler inkubiert. Dann wird vorsichtig zentrifugiert, der Unterstand mit einer langen Kanüle abgesaugt und der Überstand zweimal mit Umbreitpuffer gewaschen. Das 3fache Volumen

einer Methylenblaulösung wird dazugegeben und eine halbe Stunde im Warburgschüttler bei 37° C inkubiert. Anschließend wird vorsichtig zentrifugiert, der Unterstand wird abgesaugt und der Überstand auf einen silikonisierten Objektträger gegeben, auf dem vorher in der Breite eines Deckglases zwei dünne Streifen Silikonsalbe gezogen worden waren. Anschließend wird die Zellsuspension mit einem Deckglas abgedeckt.

2.11.7.2. Reagenzien.

Natrium-Bikarbonat-Puffer nach UMBREIT:

4,50 % NaCl	180,0 ml
5,75 % KCl	7,2 ml
8,08 % $CaCl_2 \cdot 2H_2O$	2,7 ml
19,10 % $MgSO_4$	1,8 ml
10,55 % KH_2PO_4	1,8 ml
Aqua bidest ad	981,0 ml

Kollagenase aus Clostridium histolyticum (0,63 U/mg) Material (Serva, Heidelberg)

Rinderalbumin (Serva, Heidelberg)

1,3 % $NaHCO_3$ (Merck, Darmstadt)

Methylenblaulösung:
Eine Spatelspitze Methylenblau (Merck, Darmstadt) wird zu 50 ml Aqua bidest in einen Kolben gegeben, die Lösung wird geschüttelt und durch Filterpapier in einen zweiten Kolben überführt, um größere Farbstoffteilchen abzutrennen.

2.11.8. Bestimmung des mittleren Fettzelldurchmessers.
Die Fettzellpräparate wurden mit einem Orthoplan - Photomikroskop (Fa. Leitz, Wetzlar) photografiert. Die Nega-

tive wurden mit Hilfe eines Projektionsapparates auf eine weiße Fläche projeziert. Jeweils 100 Fettzelldurchmesser wurden unter gleichen Bedingungen mit Hilfe eines mitaufgenommenen Maßstabes gemessen und der mittlere Durchmesser errechnet.

2.11.9. Bestimmung des mittleren Fettzellvolumens.
Aus dem mittleren Fettzelldurchmesser und der Standardabweichung ergibt sich das mittlere Zellvolumen nach folgender Gleichung:

$$V = \frac{\pi \ (3 \ SD^2 \times d + d^3)}{6}$$

V = Fettzellvolumen in μ^3
d = mittlerer Fettzelldurchmesser in μ
SD= Standardabweichung des Durchmessers in μ.

Mit Hilfe dieser Gleichung wird das mittlere Fettzellvolumen genügend exakt erfaßt. Bei Kontrollrechnungen, in denen das mittlere Volumen aus den Einzelzellvolumina berechnet wurde, lag die Differenz zu den nach oben angegebener Gleichung errechneten Fettzellvolumina bei nur 0,04 %.

2.11.10. Bestimmung der Fettzellzahl/g Fettgewebe und Bestimmung der Gesamtfettzellzahl.
Die Fettzellzahl/g Fettgewebe und die Gesamtfettzellzahl wurden nach FAULHABER, PETRUZZI, EBLE und DITSCHUNEIT (1969) aus den Werten der veresterten Fettsäuren (EFS), dem mittleren Fettzelldurchmesser und dem Gesamtgewicht des perirenalen bzw. subcutanen Fettgewebes errechnet.
Die Triglyceridkonzentration/g Fettgewebe ergibt sich aus EFS : g Fettgewebe über folgende Schritte:

1 µMol TG = 3 µMol EFS

1 µMol TG = 869 µg (Mol Gewicht Triolein)

$$\frac{3 \text{ µMol EFS}}{869 \text{ µg TG}} = \frac{a}{x}$$

$$x = \frac{869 \times a}{3}$$

$$x = 289{,}667\ a$$

a = µMol EFS/g Fettgewebe

x = µg TG/g Fettgewebe

TG = Triglyceridkonzentration (mMol/g Fettgewebe)

Der Gehalt einer Zelle an Triglyceriden (µg TG/Zelle = G) ergibt sich aus dem Zelldurchmesser und der Dichte von Triolein nach der Gleichung

$$G = \frac{\pi \times d^3 \times 0{,}915}{6 \times 10^6}$$

Die Zellzahl/g Fettgewebe ergibt sich aus der Gleichung

$$Z = \frac{x}{G}$$

Z = Zellzahl/g Fettgewebe.

Die Gesamtfettzellzahl errechnet sich aus der Zellzahl/g Fettgewebe und der Menge des Gesamtfettgewebes nach der Gleichung

Z x Gesamtfettgewebe in g = Gesamtfettzellzahl.

2.12. Statistische Auswertung.

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem t-Test nach STUDENT (HOFSTÄTTER und WENDT 1967) durchgeführt. Folgende Formeln wurden verwendet:

1. Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$

2. Standardabweichung $SD = \pm \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$

3. Standardabweichung des Mittelwertes $SEM = \frac{s_x}{n}$

4. Signifikanz von Mittelwertsunterschieden (t-Test für unabhängige Stichproben)

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \cdot \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}}$$

Die Signifikanzwahrscheinlichkeit p läßt sich unter Zugrundelegung des Wertes von t und der Freiheitsgrade des Testes n aus den entsprechenden Tabellen nach GEIGY (1960) ablesen.

5. Regressionsfunktion $y = a + bx$

6. Regressionskoeffizienten

$$b = \frac{\sum (x - x_x)\ (y - \bar{x}_y)}{\sum (x - \bar{x}_x)^2}$$

7. Korrelationskoeffizient r der Regressionsfunktion

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x})\ (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \sum (y - \bar{y})^2}}$$

8. Signifikanz des Korrelationskoeffizienten gegen Null

$$t = \frac{r\sqrt{n - 2}}{\sqrt{1 - r^2}}.$$

2.13. Fixierung und Färbung der histologischen Präparate.

Die frisch exzidierten Pankreata wurden in einer modifizierten Bouin'schen Lösung 24 Stunden fixiert. Die weitere Dehydratation lief über folgende Schritte:

70 % Alkohol (Merck, Darmstadt)	30 min
80 % Alkohol (Merck, Darmstadt)	30 min
96 % Alkohol (Merck, Darmstadt)	15 min
Isopropylalkohol (Merck, Darmstadt)	15 min
Benzoesäuremethylester (Merck, Darmstadt)	über Nacht
Benzol (Merck, Darmstadt)	5 min

Die so entwässerten Pankreata wurden 8 Stunden in weiches Paraffin (Schmelzpunkt 51 - 53 °C; Merck, Darmstadt) und dann über Nacht in hartes Paraffin (Schmelzpunkt 57 - 60°C; Merck, Darmstadt) getaucht und in hartem Paraffin eingebettet.
Mit einem Schlittenmikrotom HN 40 (Fa. Leitz, Wetzlar) wurden 5 µ dicke Schnitte angefertigt, in einem Wasserbad bei 40°C gestreckt, auf mit Eiweißglycerin (Chroma, Stuttgart) beschichtete Objektträger aufgezogen und 24 Stunden in einem Wärmeschrank bei 40°C getrocknet.
Die Färbung der Präparate wurde nach HALMI (1952), modifiziert wie folgt, durchgeführt:

1. Entfernung des Paraffins mit Xylol (Merck, Darmstadt) und Dehydratation über eine absteigende Alkoholreihe,
2. die Schnitte wurden fließend gewässert, um die Pikrinsäure herauszulösen. Sollte diese nicht ganz entfernt sein, so

3. wurden die Schnitte einige Minuten in eine Lösung aus 1 ml wässrigem Lithiumkarbonat (Merck, Darmstadt) und 50 ml 70 %igem Alkohol getaucht.
4. Die Schnitte wurden wieder fließend gewässert und in
5. 70 %igen Alkohol getaucht.
6. Es folgte eine 10-minütige Färbung mit Aldehyd-Fuchsin-Lösung, bis sich die beta-Zell-Granula dunkel-violett angefärbt hatten.
7. Die Schnitte wurden 3mal in 96 %igem Alkohol ausgewaschen
   - 30 sec
   - 2 1/2 min
   - 4 min, sowie
8. in 70 %igen Alkohol kurz eingetaucht,
9. in Aqua dest. getaucht.
10. Es folgte eine Färbung (30 sec) in Mayer's Hämatoxylin,
11. sodann wurden die Schnitte wiederum fließend für 10 min gewässert,
12. in Aqua dest. getaucht,
13. in Halmi-Lösung 1 1/2 min lang gefärbt,
14. eine min in Aqua dest. gewaschen,
15. über eine aufsteigende Alkoholreihe dehydriert, und
16. in Xylol geklärt.

Die so behandelten Schnitte wurden mit einem Deckgläschen abgedeckt.

Verwendete Substanzen und Lösungen:

Fixierung: modifiziertes Bouin

85 ml gesättigte wässrige Pikrinsäure (Merck, Darmstadt)

10 ml Formalin (Merck, Darmstadt)

5 ml Eisessig (Merck, Darmstadt)

Farblösungen: Aldehyd-Fuchsin

100 ml 60 %iger Alkohol (Merck, Darmstadt)

0,5 g Pararosanilin (Chroma, Stuttgart)

1 ml Paraldehyd (Merck, Darmstadt)

1,5 ml konz. HCl (Merck, Darmstadt)

2 Tage bei Raumtemperatur reifen lassen, vor Gebrauch filtrieren.

Halmi-Lösung

100 ml Aqua dest.

0,3 g Lichtgrün, gelblich (Merck, Darmstadt)

0,2 g Orange G (Chroma, Stuttgart)

0,5 g Wolframatophosphorsäure (Merck, Darmstadt)

lösen und vor Gebrauch filtrieren.

Hämatoxylin nach Mayer:

1 g Hämatoxylin (Merck, Darmstadt)

1000 ml Aqua dest.

0,2 g Natriumjodat (Merck, Darmstadt)

50 g Kalium-Aluminiumsulfat (Merck, Darmstadt)

durch Erwärmung lösen, dazu

50 g Chloralhydrat (Merck, Darmstadt) und

g krist. Citronensäure (Merck, Darmstadt)

geben.

2.14. Gewebebehandlung für elektronenmikroskopische Darstellung.

Das frisch exzidierte Fettgewebe wurde für 24 Stunden in Karnowsky'scher Lösung fixiert. Nach 3maligem Waschen mit Cacodylatpuffer (1 : 3 verdünnt) wurde das Gewebe in Epon eingebettet, geschnitten und am Elektronenmikroskop photographiert.

Karnowsky'sche Lösung: 0,5 g Paraformaldehyd
20 ml Aqua dest auf 60 C erwärmt,
dazu 1-3 Tropfen NaOH 1n
nach Abkühlung filtriert
dazu 6 ml Glutaraldehyd 25 % und
17 ml Cacodylatpuffer 0,2 m.
Nach Auffüllung auf 50 ml mit
Aqua dest, Einstellung des p_H auf 7,4.

Einbettungsvorgang:

OsO_4 1 %ig	1 Stunde bei 4 C
verd. Cacodylat Puffer	3 x 10 Min. bei 20 C
Alkohol 50 %	10 Min. bei 20 C
Alkohol 70 %	10 Min. bei 20 C
Alkohol 90 %	10 Min. bei 20 C
Alkohol 90 %	10 Min. bei 20 C
Alkohol 100 %	15 Min. bei 20 C
Alkohol 100 %	15 Min. bei 20 C
Propylenoxyd	15 Min. bei 20 C
Propylenoxyd	15 Min. bei 20 C
Propylenoxyd und Epon (1 : 1)	60 Min. bei 20 C
Epon	über Nacht bei 20 C

Nach dem Einkapseln bei +56 C mindestens 48 Stunden stehen lassen, bevor geschnitten werden kann.

Epon: Lösung A - Epon 62 ml
Dodecanylbernsteinsäureanhydrid (DDSA) 100 ml

Lösung B - Epon 100 ml
Methylnadicanhydrid 89 ml.

Beide Lösungen getrennt im Kühlschrank aufbewahren, vor Gebrauch auf Zimmertemperatur bringen.

Zum Gebrauch Lösung A und Lösung B zu gleichen Teilen zusammengeben, pro 10 ml dieser Lösung 2,4,6-Tri(dimethylaminomethyl)phenzol-Eponbeschleuniger (0,18 - 0,2 ml) hinzufügen. Bis zur Schlierenfreiheit rühren.

Verwendete Substanzen und Lösungen:

OsO_4	Merck, Best. Nr. 24 505
Cacodylsäure.Na-salz x 3 H_2O	Serva, Best. Nr. 15 540
Alkohol abs.	Merck, Best. Nr. 972
Propylenoxyd	Serva, Best. Nr. 33 715
Epon	Serva, Best. Nr. 21 045
Paraformaldehyd	Merck, Best. Nr. 4 005
Glutaraldehyd	Serva, Best. Nr. 23 114
DDSA	Serva, Best. Nr. 20 755
Methylnadicanhydrid	Serva, Best. Nr. 29 452
Epon-Beschleuniger	Serva, Best. Nr. 36 975

3. ERGEBNISSE

Zuerst untersuchten wir bei gesunden, weiblichen Osborne-Mendel Ratten die basalen (im gefütterten Zustand, um 9:00 Uhr morgens) Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel.
Wir teilten die Tiere entsprechend ihrem Körpergewicht ein. Bei unterschiedlichem Körpergewicht verhielten sich die Blutglukosekonzentrationen ähnlich, während mit steigendem Körpergewicht ein leichter Anstieg des Plasmainsulins zu beobachten war. Wir sahen, daß bei gesunden Osborne-Mendel Ratten ein mittlerer Blutglukosespiegel um 150 mg/dl und ein Plasmainsulinspiegel zwischen 10 ng/ml und 18 ng/ml vorliegt.

Basalwerte der Blutglukose und des Plasmainsulins von gesunden, weiblichen Osborne-Mendel Ratten

Gruppe	Körpergewicht g	Blutglukose mg/dl	Plasmainsulin ng/ml
I	178,44 ± 15,66 (18)	150,67 ± 20,44 (18)	10,43 ± 5,09 (18)
II	215,82 ± 11,46 (11)	158,36 ± 19,48 (11)	13,73 ± 4,20 (11)
III	295,29 ± 46,00 (7)	143,29 ± 14,59 (7)	17,57 ± 6,28 (7)

Mittelwert ± SD Anzahl der Proben in Klammern

Statistische Unterschiede

		Körpergewicht	Blutglukose	Plasmainsulin
I/II	$p <$	0,001	n.s.	n.s.
I/III	$p <$	0,001	n.s.	0,01
II/III	$p <$	0,001	n.s.	n.s.

n.s. = nicht signifikant

3.1. Der Effekt unterschiedlicher Insulinpräparate auf den diurnalen Blutglukosespiegel bei Streptozotocin-diabetischen weiblichen Osborne-Mendel Ratten.

Insgesamt 43 Streptozotocin-diabetische weibliche Osborne-Mendel Ratten im Alter von 6 Wochen und bei einem mittleren Körpergewicht um 160 g wurden in 4 Gruppen zu je 8 - 14 Tieren aufgeteilt. Die Kontrollgruppe wurde nicht mit Insulin substituiert, während die 3 übrigen Gruppen mit unterschiedlichen Insulinpräparaten behandelt wurden. Die erste Gruppe erhielt zweimal täglich Alt-Insulin-Hoechst (3 E/100 g Kpg), die zweite Gruppe erhielt Lente-Insulin-Novo (4 - 6 E/100 g Kpg) in einer einmaligen täglichen Injektion um 16:00 Uhr. Die dritte Gruppe wurde mit Ultra-Lente-Insulin-Novo (3 E/100 g Kpg) ebenfalls in einer einmaligen täglichen Gabe um 16:00 Uhr behandelt. Die Blutglukosespiegel aller Tiere wurden über 36 Stunden verfolgt. Beginnend um 8:00 Uhr morgens wurde den Tieren in 4stündigen Abständen Blut zur Blutglukosebestimmung entnommen. Die Reihenfolge der Blutentnahmen bei den einzelnen Tieren blieb über die gesamte Testdauer von 36 Stunden identisch. Die Ergebnisse sind in der Abb. 1 und der Tab. 1 dargestellt. Die Blutglukosespiegel aller Tiere zeigten einen wellenförmigen Verlauf, der über 36 Stunden zu den gleichen Tageszeiten fast identisch war. Die im Mittel höchsten Werte wurden bei der nicht

Das Verhalten der Blutglukose bei Streptozotocin-diabetischen weiblichen Osborne Mendel Ratten

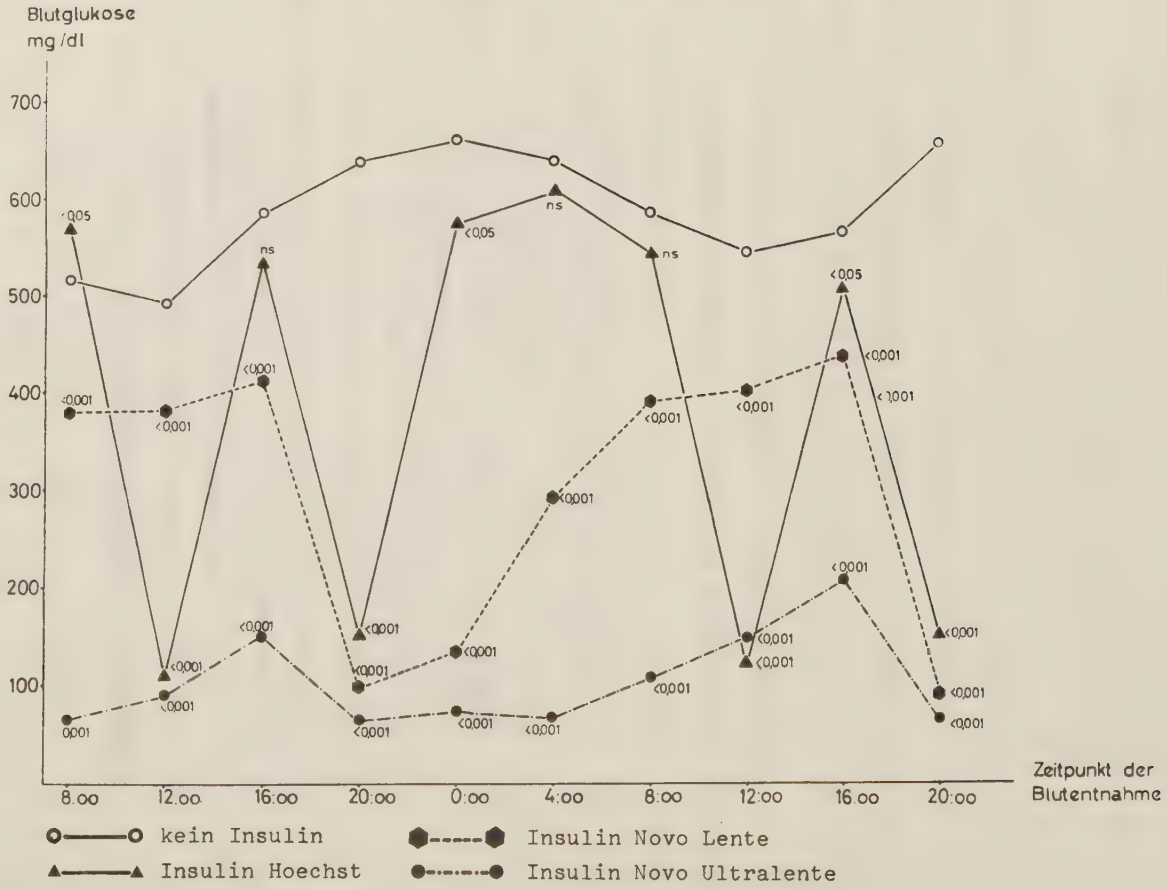


Abb. 1

Tabelle 1

Blutglukose-Tagesprofil bei Streptozotocin-diabetischen, weiblichen Osborne-Mendel Ratten

Zeit		8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}	24^{00}	4^{00}	8^{00}	12^{00}	16^{00}	20^{00}
Behandlung											
kein Insulin		518 ±47	494 ±38	585 ±58	640 ±58	661 ±78	640 ±50	587 ±51	545 ±47	569 ±63	657 ±50
	n	13	14	13	12	14	14	14	12	14	12
Insulin Hoechst		570 ±51	110 ±29	534 ±97	149 ±69	572 ±104	607 ±58	544 ±56	123 ±78	507 ±51	152 ±73
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	p <	0,05	0,001	n.s.	0,001	0,05	n.s.	n.s.	0,001	0,05	0,001
Insulin Novo Lente		380 ±102	382 ±48	415 ±52	97 ±16	138 ±88	292 ±187	390 ±145	403 ±103	439 ±62	93 ±22
	n	9	9	9	8	8	9	9	9	9	9
	p <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Insulin Novo Ultra-lente		65 ±16	90 ±62	151 ±96	64 ± 7	72 ±11	72 ±22	109 ±84	150 ±124	206 ±110	69 ±11
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	p <	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Die Blutglukosewerte sind in mg/dl angegeben. Die statistischen Vergleiche der Blutglukosewerte unter den Substitutionen mit verschiedenen Insulinpräparaten beziehen sich jeweils auf die Blutglukosewerte der Tiere ohne Insulinsubstitution. Insulin Hoechst wurde um 8.00 und 16.00 Uhr verabreicht, Insulin Novo Lente und Insulin Novo Ultralente wurden um 16.00 Uhr verabreicht.
Angegeben sind die Mittelwerte ± SD, sowie n = Anzahl der Proben

substituierten Kontrollgruppe und die im Mittel niedrigsten Werte bei der mit Ultra-Lente-Insulin substituierten Gruppe beobachtet. Die Schwankungen des diurnalen Blutglukoseprofils waren bei diesen beiden Gruppen am geringsten. Die größten Blutglukoseschwankungen traten bei der Gruppe auf, die Alt-Insulin erhielt. Bei den Tieren, die mit Lente-Insulin substituiert wurden, waren die Blutglukoseschwankungen nicht so stark ausgeprägt und im Tagesprofil zeigte sich nur ein Gipfel um 16:00 Uhr, während unter Alt-Insulin hohe Blutglukosewerte sowohl um 4:00 Uhr nachts als auch um 16:00 Uhr auftraten.

Bei der Kontrollgruppe lag der niedrigste Wert, der um 12:00 Uhr gemessen wurde, bei 494 $\pm$ 38 mg/dl, während der höchste Wert, der um 24:00 Uhr auftrat, bei 661 $\pm$ 78 mg/dl lag. Substitution mit Alt-Insulin bewirkte eine Senkung der Blutglukose von 570 $\pm$ 51 mg/dl um 8:00 Uhr auf 110 $\pm$ 29 mg/dl um 12:00 Uhr. Bis 16:00 Uhr nachmittags war der Blutglukosespiegel wieder auf 534 $\pm$ 97 mg/dl angestiegen. Dieser Wert unterschied sich von dem entsprechenden Blutglukosewert der Kontrollgruppe nicht signifikant. Wie am Vormittag sank der Blutglukosespiegel auch am Nachmittag nach der Insulingabe gegen 16:00 Uhr wieder bis auf 149 $\pm$ 69 mg/dl um 20:00 Uhr ab und stieg dann bis 24:00 Uhr in den Bereich der nicht mit Insulin behandelten Kontrollgruppe an. Dieser Verlauf des Blutglukoseprofils war auch am

folgenden Tage zu beobachten.
Die zweite Gruppe der Streptozotocin-diabetischen Ratten wurde mit Lente-Insulin substituiert. Um 8:00 Uhr vormittags lag die Blutglukose mit 380 ± 102 mg/dl signifikant unter dem Wert der Kontrollgruppe von 518 ± 47 mg/dl. Der Unterschied zwischen den Blutglukosespiegeln der beiden Kollektive vergrößerte sich dann bis zum Zeitpunkt der nächsten Insulingabe um 16:00 Uhr noch weiter. Nach der Insulinapplikation um 16:00 Uhr sank die Blutglukose bis 20:00 Uhr auf 97 ± 16 mg/dl ab und stieg dann langsam wieder an, so daß um 24:00 Uhr Blutglukosespiegel von 138 ± 88 mg/dl und um 4:00 Uhr Spiegel von 292 ± 187 mg/dl beobachtet wurden. Um 8:00 Uhr war der Blutglukosespiegel des Vortages mit 390 ± 145 mg/dl wieder erreicht.
Die Substitution der dritten Gruppe Streptozotocin-diabetischer Ratten wurde mit Ultra-Lente-Insulin durchgeführt. Hier erreichten wir eine fast völlige Normalisierung der Stoffwechsellage. Noch 16 Stunden nach der Insulingabe lagen die Blutglukosespiegel bei 65 ± 16 mg/dl und 24 Stunden später, morgens um 8:00 Uhr, bei 109 ± 84 mg/dl. Die höchsten Blutglukosekonzentrationen fanden wir an beiden Tagen um 16:00 Uhr, nämlich 151 ± 96 und 206 ± 110 mg/dl. Mit Ultra-Lente-Insulin wäre also durchaus eine Stabilisierung des Stoffwechsels der Streptozotocin-diabetischen Tiere möglich gewesen. Da wir aber in unseren Versuchen die Tiere

in einer labilen Stoffwechsellage haben wollten, verwendeten wir im weiteren Verlauf der Untersuchungen Lente-Insulin zur Substitution.

3.2. Prüfung auf Antikörper gegen Insulin im Serum von Streptozotocin-diabetischen, mit Insulin behandelten, weiblichen Osborne-Mendel Ratten.

Um zu sichern, daß die kurzzeitige Substitution mit Insulin nicht zur Antikörperbildung führt, wurde 5 Streptozotocin-diabetischen, weiblichen Osborne-Mendel Ratten über 35 Tage 6 E Lente-Insulin/100 g Kpg/Tag appliziert. Die Dauer der Applikation betrug somit eine Woche mehr als es der Dauer der Insulinsubstitution der graviden Tiere in unseren Untersuchungen entsprach. Die Insulinsubstitution wurde dann abgesetzt und 3 Tage später wurde den Tieren Blut zur Bestimmung von zirkulierenden gegen Insulin gerichteten Antikörpern entnommen.[+] Die Höhe der Plasmainsulinkonzentration wurde ebenfalls bestimmt.
Das Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen ist in der Tab. 2 dargestellt.
Die Plasmainsulinspiegel lagen zwischen 2,2 und 4,6 ng/ml. Die unspezifische Insulinbindung der Proben betrug zwischen 3 % und 10 % der unspezifischen Insulinbindung des verwendeten Puffers. Zwischen der Höhe der Plasmainsulinspiegel und

---

[+] Wir danken Herrn Prof. Dr. M. Berger für die Durchführung der Antikörperbestimmungen und für die freundliche Überlassung der Ergebnisse.

Tabelle 2

Bestimmung von Insulin-bindenden zirkulierenden Antikörpern im Plasma Streptozotocin-diabetischer, mit Insulin behandelter weiblicher Osborne-Mendel Ratten

Proben-Nr.	Insulin (ng/ml)+	unspezifische Insulinbindung des Plasmas in % der unspezifischen Bindung des verwendeten Puffers
1	2,2	10
2	4,5	3
3	4,6	8
4	3,65	3
5	2,5	6

+ Diese Plasmaproben wurden mit einem gegen Ratteninsulin gerichteten Antikörper (Dr. P. Wright) gemessen.

der jeweiligen Insulinbindung der einzelnen Proben bestand keine Abhängigkeit. Eine Antikörperbildung ließ sich somit nicht nachweisen.

3.3. Substitution der Muttertiere mit Insulin.

Unsere Untersuchungen führten wir an den Nachkommen von 4 Kollektiven Streptozotocin-diabetischer Ratten durch, die mit den Buchstaben A, B, C und D bezeichnet wurden. Außerdem untersuchten wir die Nachkommen von 3 Kontrollkollektiven gesunder Ratten, die die Benennungen K_1, K_2 und K_3 erhielten. Die 4 Kollektive Streptozotocin-diabetischer Ratten sind durch eine unterschiedliche Einstellung der Stoffwechsellage während der Gravidität charakterisiert. Die Einstellung wurde wie folgt vorgenommen:

Die Tiere des Kollektivs A erhielten während der Gravidität im Mittel 4,71 $\pm$ 0,62 E Lente-Insulin-Novo/100 g Kpg/Tag, während die Tiere des Kollektivs B pro Tag 5,31 $\pm$ 0,52 E Lente-Insulin-Novo/100 g Kpg erhielten. Der Unterschied zwischen diesen Insulindosen ist signifikant ($p < 0{,}005$). Die Tiere des Kollektivs C wurden während der Gravidität in der Regel mit 6 E Lente-Insulin-Novo/100 g Kpg/Tag behandelt und 2 Tage vor der Geburt differenziert auf hohe oder niedrige Blutglukosespiegel eingestellt. Die Blutglukosespiegel der Tiere des Kollektivs D wurden mit 4 - 6 E Lente-Insulin-Novo/100 g Kpg/Tag so eingestellt, daß sie

in der Regel zwischen 150 mg/dl bis 350 mg/dl lagen.

3.4. Die Entwicklung des Körpergewichts Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten während der Gravidität.

Wir beobachteten die Körpergewichtsentwicklung während der Gravidität bei Streptozotocin-diabetischen und gesunden Osborne-Mendel Ratten. Da die weiblichen Tiere 3 Tage lang mit den männlichen Tieren zusammen gehalten wurden, wäre eine exakte Bestimmung des Konzeptionszeitpunktes nur durch tägliche Vaginalabstriche bei den weiblichen Versuchstieren möglich gewesen. Für die geplanten Untersuchungen an den Neugeborenen und den Jungtieren war jedoch eine exakte Festlegung des voraussichtlichen Geburtstermins nicht notwendig, so daß auf Vaginalabstriche verzichtet wurde. Um die Körpergewichtsentwicklung während der Gravidität beurteilen zu können, rechneten wir den Beginn der Schwangerschaft auf den 21. Tag vor der Geburt zurück, da die Schwangerschaftsdauer der Ratte im allgemeinen 21 - 22 Tage beträgt (KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW 1960).
Der Verlauf der Körpergewichtsentwicklung unserer Kollektive ist in der Abb. 2 (Kollektive A, B, C und K_1) sowie den Tab. 3 (Kollektive A und B) und 4 (Kollektive C und K_1) dargestellt. Die mittleren Körpergewichte der Streptozotocin-diabetischen Ratten der Kollektive A, B und C lagen am ersten Tag der Gravidität bei 262 $\pm$ 22 g, 266 $\pm$ 26 g und 269 $\pm$ 16 g.

Entwicklung des Körpergewichts Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne Mendel Ratten während der Gravidität

Abb. 2

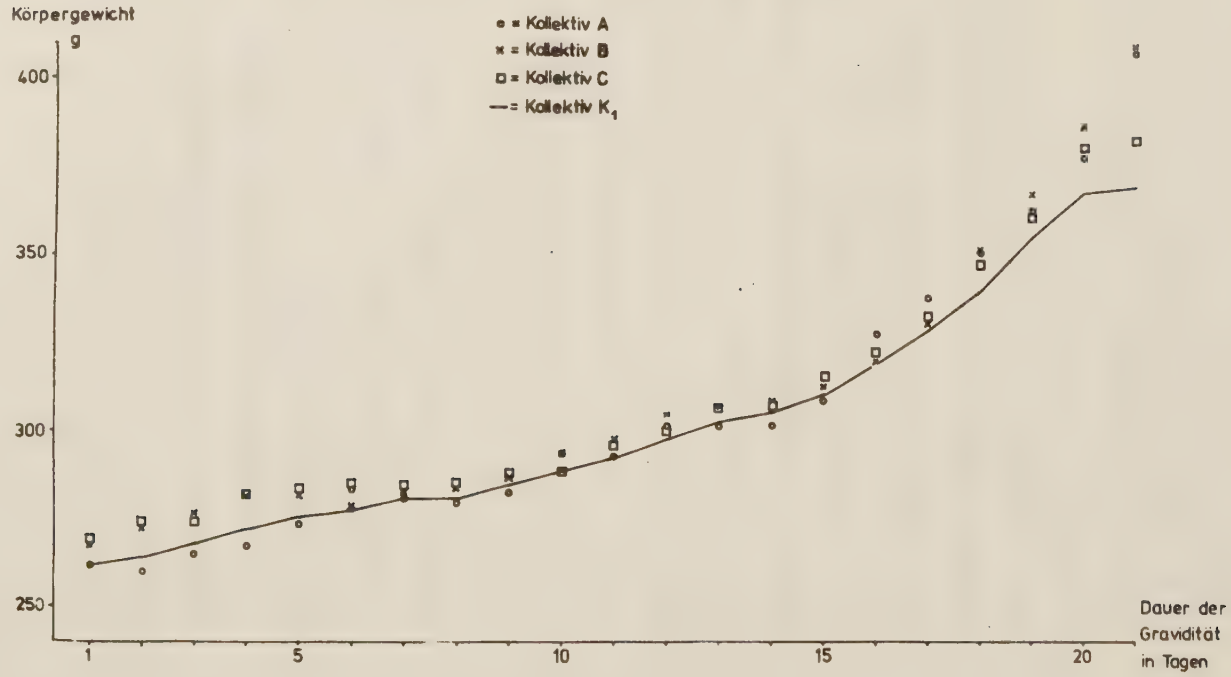


Tabelle 3

Entwicklung des Körpergewichtes während der Gravidität von Streptozotocin-diabetischen weiblichen Osborne-Mendel Ratten der Kollektive A und B.

Tag		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gewicht (g)	A	262	260	265	267	273	283	280	279	282	293	292
		±22	±19	±19	±17	±20	±20	±18	±19	±19	±19	±12
n		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Gewicht (g)	B	266	272	276	281	281	278	282	283	286	293	297
		±27	±29	±32	±32	±29	±24	±24	±24	±26	±28	±27
n		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

Tag		12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Gewicht (g)	A	301	301	301	308	327	337	350	362	377	407
		±17	±18	±17	±15	±27	±19	±16	±22	±12	±19
n		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Gewicht (g)	B	304	306	308	312	319	330	350	367	386	409
		±27	±26	±27	±27	±26	±27	±30	±30	±26	±32
n		18	18	18	18	18	18	18	18	18	18

Mittelwert ± SD n = Anzahl der Tiere

Die mittleren Körpergewichte der Streptozotocin-diabetischen Ratten der Kollektive A und B unterschieden sich nur am 21. Tag der Gravidität signifikant von denen der gesunden Ratten des Kollektivs K_1 ($p < 0{,}05$).

Tabelle 4

Entwicklung des Körpergewichts während der Gravidität von Streptozotocin-diabetischen (C) und gesunden (K_1) weiblichen Osborne-Mendel Ratten

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Gewicht (g) C	269 ±16	273 ±19	274 ±20	281 ±23	283 ±21	284 ±22	284 ±22	283 ±23	286 ±17	288 ±20	296 ±19
	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)
Gewicht (g) K_1	262 ±23	264 ±23	268 ±23	272 ±26	275 ±26	277 ±26	280 ±26	280 ±27	283 ±29	288 ±27	292 ±26
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)

Tag	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Gewicht (g) C	301 ±20	306 ±22	307 ±22	315 ±25	322 ±24	332 ±22	347 ±23	360 ±27	380 ±23	382 ±34
	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(23)	(21)	(19)	(18)
Gewicht (g) K_1	297 ±27	302 ±26	305 ±26	310 ±26	319 ±26	328 ±26	339 ±26	354 ±28	367 ±29	369 ±34
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(10)	(9)	(6)

Mittelwert ± SD

Anzahl der Tiere in Klammern

Die mittleren Körpergewichte der Streptozotocin-diabetischen und gesunden Ratten unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

Im Vergleich zum Kontrollkollektiv K_1, dessen Tiere ein mittleres Körpergewicht von 262 ± 23 g aufwiesen, bestand kein signifikanter Unterschied. Die Tiere nahmen in allen Kollektiven langsam aber stetig an Gewicht zu. In der letzten Woche der Gravidität wurde der Gewichtsanstieg zusehends steiler. Am Tag vor der Geburt wiesen die Tiere des Kollektivs B das höchste mittlere Körpergewicht mit 409 ± 32 g auf, gefolgt vom Kollektiv A mit 407 ± 19 g, während die Tiere des Kollektivs C mit 382 ± 34 g deutlich darunter lagen. Die Ratten des Kontrollkollektivs K_1 wogen im Mittel 369 ± 34 g und ließen somit das niedrigste Körpergewicht erkennen. Die Anzahl der beobachteten Tiere in diesem Kollektiv verringerte sich vom 19. - 21. Tag der Gravidität von 10 auf 6 Tiere. Die mittleren Körpergewichte der einzelnen Gruppen waren zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich, mit Ausnahme der beiden Kollektive A und B, die nur am 21. Tag ein signifikant höheres Körpergewicht erkennen ließen als die Tiere des Kollektivs K_1.

3.5. Blutglukosespiegel Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher gravider Osborne-Mendel Ratten 2 Tage vor der Geburt.

Die Blutglukosebestimmungen zwei Tage vor der Geburt wurden morgens um 8:00 Uhr bei den Tieren der Kollektive A, B, C und K_2 durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 5a darge-

Tabelle 5a
Blutglukosewerte von Streptozotocin-diabetischen und gesunden Osborne-Mendel Ratten 2 Tage vor der Geburt

Kollektiv	mg/dl		Statistische Unterschiede	p<
A	410 ± 80	(9)	A : B	0,001
B	198 ± 146	(13)	A : C	0,005
C	234 ± 143	(23)	B : C	n.s.
K_2	105 ± 12	(11)	A : K_2	0,001
			B : K_2	0,001
			C : K_2	0,001

Tabelle 5b
Blutglukosewerte von Streptozotocin-diabetischen und gesunden Osborne-Mendel Ratten zum Zeitpunkt der Geburt

Kollektiv	mg/dl		Statistische Unterschiede	p<
C	200 ± 139	(18)	C : K_2	0,05
K_2	95 ± 13	(11)		

Mittelwert ± SD
Anzahl der Proben in Klammern
n.s. = nicht signifikant

stellt. Das Kollektiv A wies die höchsten Blutglukosekonzentrationen aller 4 Kollektive mit 410 ± 80 mg/dl auf. Die niedrigsten Konzentrationen fanden wir bei den Tieren des Kontrollkollektivs K_2 (105 ± 12 mg/dl). Dazwischen lagen die Tiere des Kollektivs B mit 198 ± 146 mg/dl und die Tiere des Kollektivs C mit 234 ± 143 mg/dl. Alle 3 Kollektive Streptozotocin-diabetischer Ratten hatten signifikant höhere Blutglukosekonzentrationen als das Kontrollkollektiv ($p < 0{,}001$). Die Blutglukosespiegel des Kollektivs A unterschieden sich ebenfalls signifikant von denen der Kollektive B ($p < 0{,}001$) und C ($p < 0{,}005$), die sich in der Höhe ihrer Blutglukosekonzentrationen ähnlich verhielten.

3.6. Blutglukosekonzentrationen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Osborne-Mendel Ratten zum Zeitpunkt der Geburt.

Bei den Muttertieren der Kollektive C und K_2 wurden die Blutglukosekonzentrationen auch bei Geburtsbeginn bestimmt (Tab. 5b). Die Blutglukosespiegel der Streptozotocin-diabetischen Ratten betrugen im Mittel 200 ± 139 mg/dl und lagen damit signifikant höher als die der Kontrolltiere (95 ± 13 mg/dl; $p < 0{,}05$).

3.7. Das Körpergewicht der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt.

Das Körpergewicht der Neugeborenen wurde bei den Tieren

der Kollektive B, C, K_1 und K_2 bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 6a dargestellt. Die höchsten mittleren Geburtsgewichte von 6,54 ± 0,65 g und 6,34 ± 0,59 g beobachteten wir bei den Neugeborenen der Kollektive K_1 und K_2. Damit lag das Körpergewicht der Neugeborenen der Kontrollkollektive in der Regel höher als es dem Körpergewicht der Neugeborenen der Streptozotocin-diabetischen Ratten der Kollektive B und C entsprach, die im Durchschnitt 6,26 ± 0,45 g und 6,12 ± 0,68 g wogen. Das mittlere Körpergewicht der Neugeborenen des Kollektivs C war niedriger als das der Neugeborenen des Kollektivs B ($p < 0,05$) und der Neugeborenen der Kollektive K_1 und K_2 ($p < 0,001$ und $p < 0,005$). Das Körpergewicht der Neugeborenen des Kollektivs B war niedriger als das der Tiere des Kontrollkollektivs K_2 ($p < 0,005$) und ähnlich wie das der Neugeborenen des Kollektivs K_1.

3.8. Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Blutglukosekonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt wurden bei den Neugeborenen der Kollektive A, B, C, K_1 und K_2 bestimmt (Tab. 6b). Die Neugeborenen der Kontrollkollektive wiesen mittlere Blutglukosekonzentrationen von 105 ± 28 mg/dl (K_1) und 77 ± 15 mg/dl (K_2) auf. Im gleichen

Tabelle 6a

Körpergewicht der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Kollektiv	g	Statistische Unterschiede	p<
B	6,26 ± 0,45 (216)	B : C	0,05
C	6,12 ± 0,68 (250)	B : K_1	n.s.
K_1	6,34 ± 0,59 (197)	B : K_2	0,001
K_2	6,54 ± 0,65 (97)	C : K_1	0,001
		C : K_2	0,005
		K_1: K_2	0,01

Tabelle 6b

Blutglukosewerte der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Kollektiv	mg/dl	Statistische Unterschiede	p<
A	84 ± 24 (11)	A : B	n.s.
B	98 ± 30 (39)	A : C	0,001
C	208 ± 115 (46)	A : K_1	0,05
K_1	105 ± 28 (23)	A : K_2	n.s.
K_2	77 ± 15 (12)	B : C	0,001
		B : K_1	n.s.
		B : K_2	0,05
		C : K_1	0,001
		C : K_2	0,001
		K_1: K_2	0,005

Tabelle 6c

Plasma-IRI der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Kollektiv	ng/ml	Statistische Unterschiede	p<
A	500 +	B : C	0,001
B	12 ± 7 (28)	B : K_1	n.s.
C	41 ± 33 (46)	B : K_2	0,001
K_1	13 ± 4 (23)	C : K_1	0,001
K_2	35 ± 29 (11)	C : K_2	n.s.
		K_1: K_2	0,001

Mittelwert ± SD

Anzahl der Proben in Klammern

n.s. = nicht signifikant

\+ = es wurde gepooltes Plasma verwendet

Bereich lagen auch die Blutglukosespiegel der Kollektive A und B. Sie betrugen 84 ± 24 mg/dl (A) und 98 ± 30 mg/dl (B). Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen des Kollektivs C hingegen lagen mit 208 ± 115 mg/dl im Schnitt doppelt so hoch wie die der Neugeborenen der anderen Kollektive. Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0{,}001$).

3.9. Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Plasmainsulinspiegel zum Zeitpunkt der Geburt wurden ebenfalls bei den Neugeborenen der Kollektive A, B, C sowie K_1 und K_2 bestimmt (Tab. 6c). Die Neugeborenen des Kollektivs A zeigten mit 500 ng/ml die höchsten Plasmainsulinkonzentrationen. Statistische Vergleiche mit den anderen Kollektiven waren nicht möglich, da die Proben für Einzelbestimmungen nicht ausreichten und somit die Plasmaproben mehrerer Neugeborener des gleichen Alters zusammengefaßt werden mußten. Die Plasmainsulinspiegel der beiden Kontrollkollektive verhielten sich unterschiedlich. Die Neugeborenen des Kollektivs K_2 lagen mit 35 ± 29 ng/ml deutlich höher als die Tiere des Kollektivs K_1 mit 13 ± 4 ng/ml ($p < 0{,}001$). Die Insulinkonzentrationen des Kollektivs B waren mit denen des Kollektivs K_1 fast identisch, lagen aber mit 12 ± 7 ng/ml signifikant niedriger als die der Kollektive C ($p < 0{,}001$) und K_2 ($p < 0{,}001$). Die Neugeborenen des Kollektivs C hat-

ten mit 41 ± 33 ng/ml gegenüber dem Kollektiv K_1 signifikant höhere Plasmainsulinkonzentrationen ($p < 0{,}001$), lagen aber im gleichen Bereich wie das Kontrollkollektiv K_2.

3.10. Die Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Muttertiere 2 Tage vor der Geburt oder zum Zeitpunkt der Geburt.

Aufgrund der zeitlichen Reihenfolge der Versuche werden die Ergebnisse der Kollektive A und B sowie der Kollektive C und K_2 jeweils zusammen beschrieben.

3.10.1. Kollektive A und B.

Wie aus der Tab. 5a ersichtlich ist, lagen die Blutglukosespiegel der Muttertiere des Kollektivs A 2 Tage vor der Geburt bei 410 ± 80 mg/dl und damit signifikant höher als die des Kollektivs B von 198 ± 146 mg/dl ($p < 0{,}001$).
Die Blutglukosespiegel der Neugeborenen dieser beiden Kollektive (Tab. 6b) lagen mit 84 ± 24 mg/dl (A) und 98 ± 30 mg/dl (B) dicht beieinander und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen des Kollektivs A (Tab. 6c) hingegen waren mit 500 ng/ml etwa 40mal so hoch wie die des Kollektivs B, die im Mittel bei 12 ± 7 ng/ml lagen.

3.10.2. Kollektive C und K_2.

Die Blutglukosespiegel der Muttertiere der Kollektive C und K_2 wurden sowohl 2 Tage vor der Geburt als auch zum Zeitpunkt der Geburt bestimmt.

Bei dem Kollektiv C lagen die mittleren Blutglukosekonzentrationen bei 234 $\pm$ 143 mg/dl (2 Tage vor der Geburt, Tab. 5a) und bei 200 $\pm$ 139 mg/dl (zum Zeitpunkt der Geburt, Tab. 5b). Die Neugeborenen dieser Muttertiere hatten bei der Geburt einen mittleren Blutglukosespiegel von 208 $\pm$ 115 mg/dl (Tab.6b). Der Blutglukosespiegel des Kontrollkollektivs K_2 lag 2 Tage vor der Geburt um 105 $\pm$ 12 mg/dl (Tab. 5a) und bei der Geburt um 95 $\pm$ 13 mg/dl (Tab. 5b), die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen dieses Kollektivs betrugen 77 $\pm$ 15 mg/dl (Tab. 6b).

Da die Blutglukosespiegel der Streptozotocin-diabetischen Tiere zum Zeitpunkt der Geburt (Kollektiv C) sich zwischen 50 mg/dl und 564 mg/dl bewegten, unterteilten wir diese Muttertiere nach der Höhe ihrer Blutglukose in 3 Gruppen:

Gruppe 1: Blutglukose unter 100 mg/dl
Gruppe 2: Blutglukose zwischen 100 und 200 mg/dl
Gruppe 3: Blutglukose über 200 mg/dl.

Entsprechend dieser Einteilung wurden auch die Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen zusammengestellt (Tab. 5c und 5d). Die Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen der Gruppe 1 unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollwerten. In der Gruppe 2 lagen die Blutglukosespiegel mit 180 $\pm$ 29 mg/dl signifikant über den Kontrollwerten ($p < 0{,}001$), während die Plasma-

Tabelle 5c

Blutglukosespiegel der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden post partum in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt

Blutglukose der Mütter (mg/dl)		Blutglukose (mg/dl) der Nachkommen					
		Stunden post partum					
		0	1	3	6	9	24
diabetisch							
<100		77 ± 16	81 ± 17	84 ± 33	90 ± 31	111 ± 27	82 ± 22
Gruppe 1	n	23	6	13	13	12	13
100-200		180 ± 29	143 ± 51	64 ± 28	101 ± 17	103 ± 18	87 ± 17
Gruppe 2	n	20	12	11	21	6	19
>200		338 ± 114	324 ± 153	335 ± 124	176 ± 140	149 ± 109	169 ± 150
Gruppe 3	n	15	10	9	13	6	12
gesund		77 ± 15	84 ± 9	82 ± 30	95 ± 21	90 ± 19	97 ± 9
	n	12	16	14	15	10	15

Mittelwert ± SD

n = Anzahl der Proben

Die diabetischen Muttertiere entsprechen dem Kollektiv C, die gesunden Muttertiere dem Kollektiv K_2.

Tabelle 5d

Plasma-Insulin (ng/ml) der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden post partum in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt

Stunden post partum		Plasma-Insulin (ng/ml) der Nachkommen					
		0	1	3	6	9	24
Blutglukose der Mütter (mg/dl)							
‹100		22 ± 16	39 ± 34	51 ± 23	30 ± 23	32 ± 22	25 ± 25
Gruppe 1	n	22	6	12	11	12	13
100-200		33 ± 29	53 ± 27	50 ± 21	52 ± 31	18 ± 16	29 ± 22
Gruppe 2	n	21	12	11	10	6	19
›200		62 ± 32	80 ± 36	51 ± 24	54 ± 23	30 ± 17	26 ± 17
Gruppe 3	n	15	9	9	13	6	12
gesund		35 ± 29	40 ± 22	31 ± 13	29 ± 17	26 ± 17	23 ± 23
	n	11	16	11	13	10	13

Mittelwert ± SD

n = Anzahl der Proben

Die diabetischen Muttertiere entsprechen dem Kollektiv C, die gesunden Muttertiere dem Kollektiv K_2.

insulinspiegel im Bereich der Kontrollwerte lagen. Bei den Neugeborenen der Gruppe 3, deren Muttertiere im Mittel Blutglukosekonzentrationen von 357 ± 128 mg/dl hatten, lagen die Blutglukosewerte bei 338 ± 114 mg/dl und somit 4mal höher als es den Kontrollwerten des Kollektivs K_2 entsprach ($p < 0{,}001$). Die Plasmainsulinspiegel von 62 ± 32 ng/ml lagen ungefähr doppelt so hoch ($p < 0{,}05$) wie bei dem Kontrollkollektiv K_2.

3.11. Die Beziehung zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und der Neugeborenen der Kollektive C und K_2 zum Zeitpunkt der Geburt.

Es wurde untersucht, wie eng die Beziehung ist, die zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen des Kollektivs C und des Kollektivs K_2 zu den Blutglukosekonzentrationen der entsprechenden Muttertiere besteht. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse der Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und der Neugeborenen des Kollektivs C sind in der Abb. 3 und der Tab. 7 dargestellt. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$y = 23{,}47 + 0{,}93\ x$$

y = Blutglukosewert der Neugeborenen

x = Blutglukosewert der Muttertiere

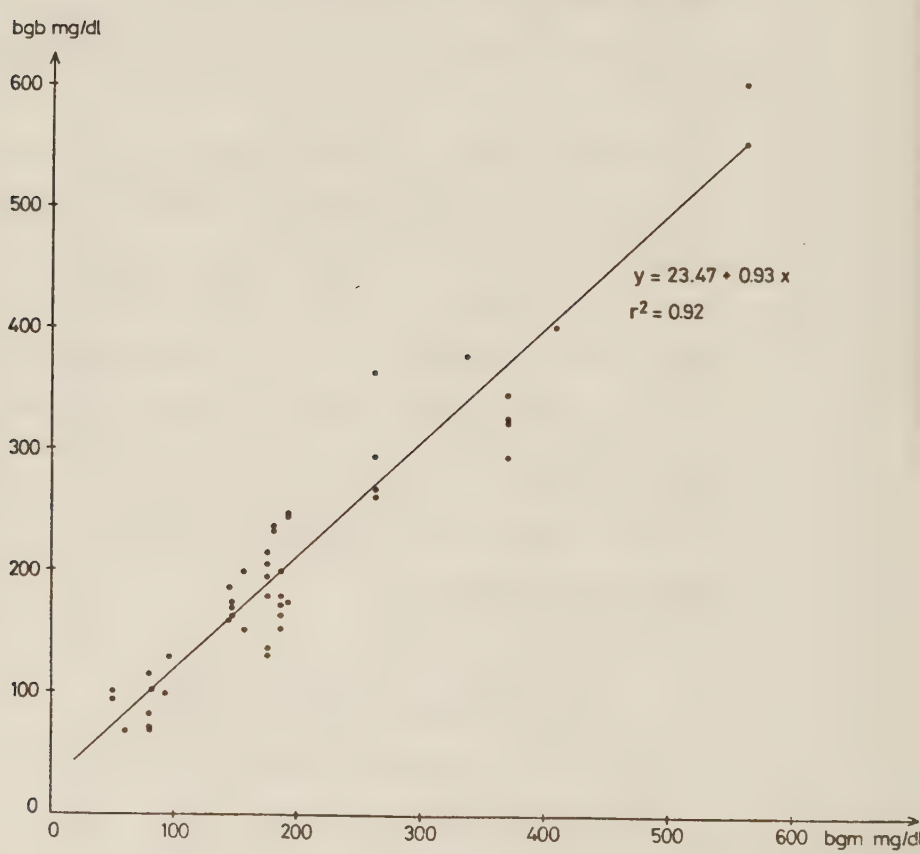
Der Korrelationskoeffizient r ist gleich 0,96.

Die Signifikanz von r gegen null t = 79,60.

Die Blutglukosekonzentration der Neugeborenen entspricht also bei Streptozotocin-diabetischen Ratten über den Bereich

Abb. 3

Blutglukosekonzentrationen Streptozotocin - diabetischer Ratten und ihrer Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt



bgb = Blutglukose der Neugeborenen

bgm = Blutglukose der Muttertiere

Tabelle 7

Blutglukosespiegel Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten und ihrer Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt (Kollektiv C)

	Blutglukose (mg/dl)				
Nr.	Muttertier	Neugeborene	Nr.	Muttertier	Neugeborene
1	50	100	11	181	232
		93			236
2	60	67	12	187	152
3	80	81			163
		81			171
		70			179
		69			199
		114	13	193	174
4	82	101			244
					247
5	93	98	14	264	261
6	96	128			263
					267
7	145	159			294
		186	15	338	377
8	147	162	16	371	294
		169			322
		174			325
9	157	151			345
		197	17	410	401
10	176	130	18	564	552
		136			601
		179			
		195			
		215			
		205			

Für die Beziehung zwischen den Blutglukosespiegeln der Muttertiere und ihrer Nachkommen gilt:

$y = 23{,}47 + 0{,}93x$

$r = 0{,}96$

$t = 79{,}60$

von 100 mg/dl bis 500 mg/dl ungefähr der Blutglukosekonzentration des Muttertieres. Die Höhe der Blutglukosespiegel gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten und ihrer Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt (Kollektiv K_2) sind in der Tab. 8 dargestellt. Die Regressionsgerade der Blutglukosekonzentration der Muttertiere und der Neugeborenen des Kollektivs K_2 lautet:

$y = 111{,}35 - 0{,}39\ x$

y = Blutglukosewert der Neugeborenen

x = Blutglukosewert der Muttertiere

Der Korrelationskoeffizient r ist gleich 0,28.

Die Signifikanz von r gegen null t = 1,18.

Eine Abhängigkeit der Blutglukosewerte der Neugeborenen von der Höhe des mütterlichen Blutglukosespiegels besteht bei diesem Kollektiv also nicht.

3.12. Die Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden nach der Geburt.

Die Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel wurden vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden nach der Geburt bei Neugeborenen der Kollektive A, B, C, K_1 und K_2 bestimmt. Aufgrund der zeitlichen Reihenfolge der Versuche werden die Ergebnisse der Kollektive A, B und K_1 sowie die der Kollektive C und K_2 jeweils zusammen beschrieben.

Tabelle 8

Blutglukosespiegel gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten und ihrer Nachkommen zum Zeitpunkt der Geburt (Kollektiv K_2)

	Blutglukose (mg/dl)				
Nr.	Muttertier	Neugeborene	Nr.	Muttertier	Neugeborene
1	63	88	7	96	76
		93			77
2	89	64	8	99	49
3	89	94			43
		83	9	105	71
4	92	84	10	107	74
		103	11	112	100
5	93	67			
6	95	47			
		62			

Für die Beziehung der Blutglukosespiegel der Muttertiere und ihrer Nachkommen gilt:

$$y = 111{,}35 - 0{,}39x$$

$$r = 0{,}18$$

$$t = 1{,}18$$

3.12.1. Kollektive A, B und K_1.

Die Ergebnisse sind in der Abb. 4 und den Tab. 9, 10 und 11 dargestellt.

Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen der gesunden Osborne-Mendel Ratten des Kollektivs K_1 betrugen zum Zeitpunkt der Geburt 105 $\pm$ 28 mg/dl. Bis zur 3. Stunde nach der Geburt zeigte sich ein signifikanter Abfall bis auf 81 $\pm$ 18 mg/dl ($p < 0,05$), dann aber stiegen die Blutglukosespiegel wieder an und blieben bis zur 24. Stunde nach der Geburt über 100 mg/dl. Der 24-Stunden-Wert betrug 109 $\pm$ 11 mg/dl.

Zum Zeitpunkt der Geburt betrugen die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen der Streptozotocin-diabetischen Ratten des KollektivsA 84 $\pm$ 24 mg/dl. Bis zur 3. Stunde nach der Geburt fielen sie bis auf 53 $\pm$ 10 mg/dl ab und stiegen bis zur 12. Stunde nach der Geburt wieder auf 136 $\pm$ 28 mg/dl an. Nach 24 Stunden lagen sie bei 85 $\pm$ 34 mg/dl.

Die Blutglukoseprofile der Neugeborenen des Kollektivs B nahmen einen ähnlichen Verlauf. Bei der Geburt lagen die Glukosespiegel um 98 $\pm$ 30 mg/dl, fielen bis zur 3. Stunde nach der Geburt auf 74 $\pm$ 36 mg/dl ab und stiegen bis zur 9. Stunde nach der Geburt wieder bis auf 101 $\pm$ 32 mg/dl an. 24 Stunden nach der Geburt lagen die Blutglukosekonzentrationen bei 88 $\pm$ 26 mg/dl, also im gleichen Bereich wie die der Neugeborenen des Kollektivs A.

Abb. 4

Plasma-Insulin- und Blutglukosekonzentrationen bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive A, B und K_1 am Tag der Geburt

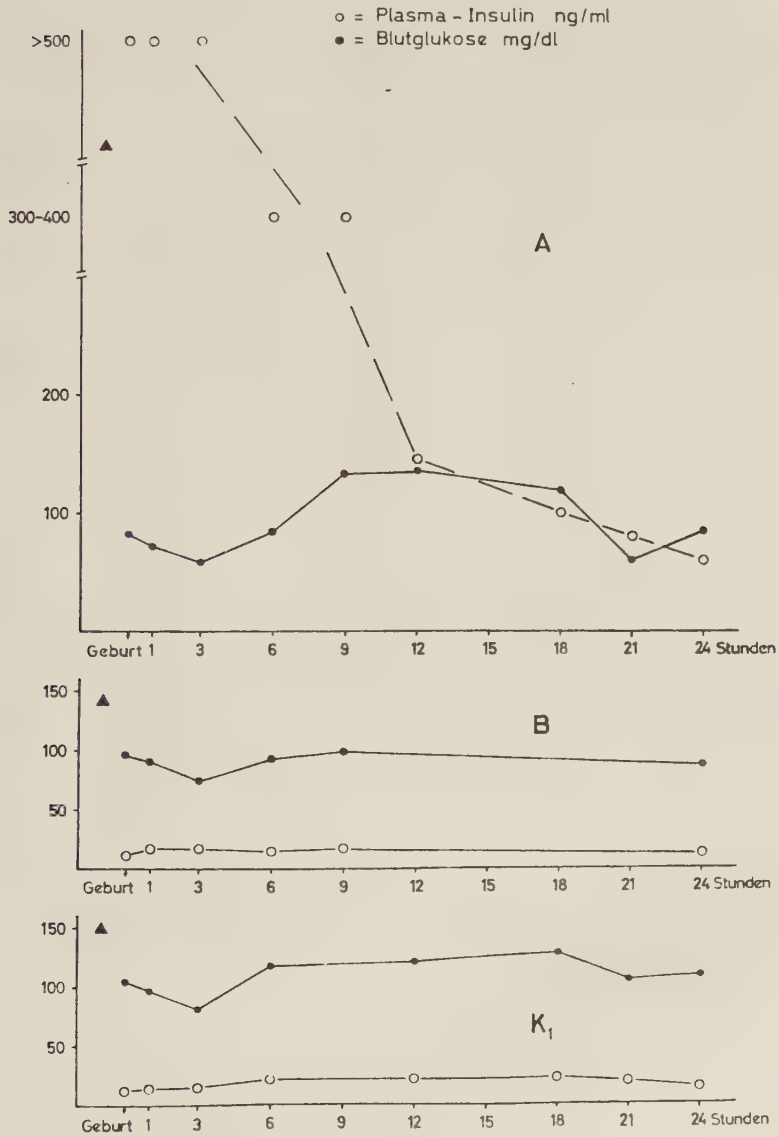


Tabelle 9

Blutglukose und Plasma-Insulin der Nachkommen gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden post partum (Kollektiv K_1)

Stunden post partum	Blutglukose mg/dl	Plasma-Insulin ng/ml
0	105 ± 28	13 ± 4
	(23)	(23)
1	97 ± 27	14 ± 3
	(9)	(9)
3	81 ± 18	15+ -
	(7)	(7)
6	118 ± 21	21 ± 8
	(5)	(5)
12	124 ± 15	20 ± 7
	(6)	(6)
18	128 ± 17	22 ± 8
	(5)	(8)
21	105 ± 4	18 ± 0,05
	(6)	(6)
24	109 ± 11	14 ± 3
	(17)	(15)

Statistische Unterschiede	BG p<	IRI p<
0/1	n.s.	n.s.
0/3	0,05	-
0/6	n.s.	0,005
0/12	n.s.	0,005
0/18	n.s.	0,001
0/21	n.s.	0,01
0/24	n.s.	n.s.
1/3	n.s.	-
1/6	n.s.	0,05
1/12	0,05	0,05
1/18	0,05	0,05
1/21	n.s.	0,01
1/24	n.s.	n.s.
3/6	0,01	-
3/12	0,001	-
3/18	0,005	-
3/21	0,01	-
3/24	0,001	-
6/12	n.s.	n.s.
6/18	n.s.	n.s.
6/21	n.s.	n.s.
6/24	n.s.	0,01
12/18	n.s.	n.s.
12/21	0,05	n.s.
12/24	0,05	0,05
18/21	0,05	n.s.
18/24	0,01	0,05
21/24	n.s.	0,05

Mittelwert ± SD

Anzahl der Proben in Klammern +Proben sind gepoolt

n.s. = nicht signifikant
BG = Blutglukose
IRI = Plasma-Insulin

Tabelle 10

Blutglukose und Plasma-Insulin der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten, die während der Gravidität im Mittel 4,71 E Insulin/100 g Körpergewicht/Tag erhielten (Kollektiv A)

Stunden post partum	Blutglukose mg/dl	Plasma-Insulin ng/ml
0	84 ± 24 (11)	> 500
1	72 ± 42 (6)	> 500
3	53 ± 10 (6)	> 500
6	83 ± 16 (5)	> 300
9	132 ± 37 (5)	> 300
12	136 ± 28 (4)	145
18	119 ± 17 (4)	100
21	60 ± 26 (6)	80
24	85 ± 34 (4)	60

Mittelwert ± SD
Anzahl der Proben in Klammern

Tabelle 11

Blutglukose und Plasma-Insulin der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten, die während der Gravidität im Mittel 5,31 E Insulin/100 g Körpergewicht/Tag erhielten (Kollektiv B)

Stunden post partum	Blutglukose mg/dl	Plasma-Insulin ng/ml	Statistische Unterschiede	BG p<	IRI p<
0	98 ± 30	12 ± 7	0/1	n.s.	0,02
	(39)	(28)	0/3	0,001	0,05
1	91 ± 58	17 ± 8	0/6	n.s.	n.s.
	(55)	(30)	0/9	n.s.	0,05
3	74 ± 36	17 ± 10	0/24	n.s.	n.s.
	(59)	(33)	1/3	n.s.	n.s.
6	94 ± 26	15 ± 8	1/6	n.s.	n.s.
	(56)	(33)	1/9	n.s.	n.s.
9	101 ± 32	17 ± 7	1/24	n.s.	n.s.
	(47)	(34)	3/6	0,001	n.s.
24	88 ± 26	13 ± 8	3/9	0,001	n.s.
	(68)	(36)	3/24	0,05	n.s.
			6/9	n.s.	n.s.
			6/24	n.s.	n.s.
			9/24	0,05	0,05

Mittelwert ± SD

Anzahl der Proben in Klammern

n.s. = nicht signifikant
BG = Blutglukose
IRI = Plasma-Insulin

Der Verlauf der Blutglukosekonzentrationen war bei den Neugeborenen aller drei Kollektive ähnlich: bis zur 3. Stunde nach der Geburt fielen die Spiegel leicht ab, stiegen dann wieder an und stabilisierten sich 24 Stunden nach der Geburt in der Höhe des Ausgangswertes.

Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen des Kontrollkollektivs K_1 lagen zum Zeitpunkt der Geburt bei 13 $\pm$ 4 ng/ml. Sie stiegen zur 6. Stunde nach der Geburt auf 21 $\pm$ 8 ng/ml an ($p < 0{,}005$) und hielten sich bis zur 21. Stunde nach der Geburt signifikant über dem Ausgangswert. Dann fiel die Plasmainsulinkonzentration ab und lag 24 Stunden nach der Geburt mit 14 $\pm$ 3 ng/ml wieder im Bereich des Ausgangswertes zum Zeitpunkt der Geburt.

Die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen des Kollektivs B lagen im gleichen Bereich wie die Werte der Kontrolltiere. Zum Zeitpunkt der Geburt betrug der Mittelwert der Plasmainsulinbestimmungen 12 $\pm$ 7 ng/ml. Die Plasmainsulinspiegel stiegen zur 1. Stunde nach der Geburt auf 17 $\pm$ 8 ng/ml an ($p < 0{,}02$) und blieben bis 9 Stunden nach der Geburt erhöht. 24 Stunden nach der Geburt waren sie auf 13 $\pm$ 8 ng/ml abgefallen. Der Unterschied zu der sofort nach der Geburt bestimmten Plasmainsulinkonzentration war nicht signifikant.

Die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen des Kollektivs A unterschieden sich in ihrem Verlauf grundlegend von den Insulinkonzentrationen der Nachkommen der Kontrolltiere und der Nachkommen des Kollektivs B. Während der ersten

drei Stunden nach der Geburt lagen die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen über 500 ng/ml. In der 6. und 9. Stunde nach der Geburt blieben sie noch bis auf 300 ng/ml erhöht und fielen dann kontinuierlich ab. 24 Stunden nach der Geburt lag der Mittelwert der Plasmainsulinbestimmungen bei 60 ng/ml, also noch immer um das 4fache höher als es den Spiegeln der 2 anderen Kollektive entsprach.

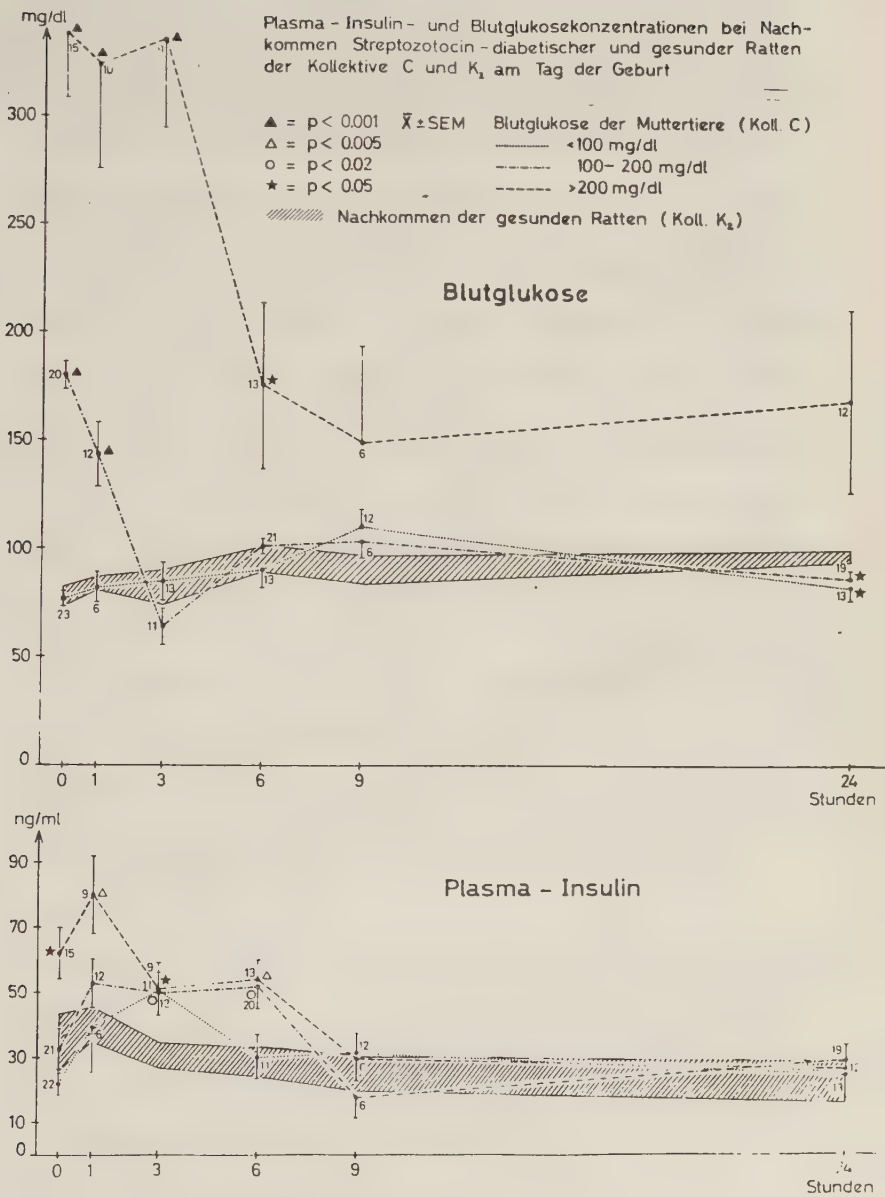
3.12.2. Kollektive C und K_2.

Die Neugeborenen des Kollektivs C wurden, wie im Abschnitt 3.10.2. beschrieben, entsprechend der Höhe der mütterlichen Blutglukosekonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt in 3 Gruppen aufgeteilt und die Blutglukosekonzentrationen und Plasmainsulinspiegel entsprechend zusammengestellt. Die Ergebnisse sind in der Abb. 5 und den Tab. 5a, 5b und 12 dargestellt.

Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen gesunder Muttertiere des Kontrollkollektivs K_2 lagen zum Zeitpunkt der Geburt bei 77 $\pm$ 15 mg/dl. 6 Stunden nach der Geburt waren sie auf 95 $\pm$ 21 mg/dl angestiegen und hielten sich auch in der 9. Stunde in diesem Bereich. 24 Stunden nach der Geburt lag die mittlere Blutglukosekonzentration bei 97 $\pm$ 9 mg/dl.

Die Blutglukosekonzentration der Neugeborenen der 1. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere, deren Blutglukose

Abb. 5



Anzahl der Proben zu jedem Zeitpunkt angegeben

Tabelle 12

Statistischer Vergleich der Blutglukose- und Plasma-Insulin-Spiegel der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten in Abhängigkeit von der Blutglukosekonzentration der Mütter zum Zeitpunkt der Geburt gegenüber den Blutglukose- und Plasma-Insulin-Spiegeln der Nachkommen gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden post partum (Kollektive C und K_2)

Stunden post partum	0	1	3	6	9	24	
Blutglukose mg/dl							
< 100	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	BG
	n.s.	n.s.	0,02	n.s.	n.s.	n.s.	IRI
100-200	0,001	0,001	n.s.	n.s.	n.s.	0,05	BG
	n.s.	n.s.	0,02	0,02	n.s.	n.s.	IRI
> 200	0,001	0,001	0,001	0,05	n.s.	n.s.	BG
	0,05	0,005	0,05	0,005	n.s.	n.s.	IRI

BG = Blutglukose

IRI = Plasma-Insulin

n.s.= nicht signifikant

zum Zeitpunkt der Geburt 100 mg/dl nicht überschritt, entsprachen zum Zeitpunkt der Geburt den Blutzuckerspiegeln der Kontrolltiere, 77 ± 16 mg/dl. Auch in der 1. Gruppe stiegen die Blutzuckerspiegel nach der Geburt an. In der 9. Stunde nach der Geburt lagen sie bei 111 ± 27 mg/dl, unterschieden sich aber bis dahin nicht von den Blutglukosekonzentrationen der Kontrollgruppe. Erst der 24-Stunden-Wert lag mit 82 ± 22 mg/dl signifikant niedriger als der Kontrollwert mit 97 ± 9 mg/dl ($p < 0,05$).

Bei den Neugeborenen der 2. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lagen die Blutglukosekonzentrationen zum Zeitpunkt der Geburt mit 180 ± 29 mg/dl ($p < 0,001$) gut doppelt so hoch wie bei der Kontrollgruppe. Auch noch eine Stunde nach der Geburt, bei einer Blutglukosekonzentration von 143 ± 51 mg/dl, war der Unterschied noch signifikant ($p < 0,001$) dann fielen die Blutglukosekonzentrationen aber stark ab und lagen von der 3. Stunde nach der Geburt an im Bereich der Kontrollgruppe. Der 24-Stunden-Wert von 87 ± 17 mg/dl lag sogar niedriger als der Kontrollwert von 97 ± 9 mg/dl ($p < 0,05$).

Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen der 3. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere, die die höchsten Blutglukosewerte zum Zeitpunkt der Geburt aufwiesen, lagen bei der Geburt bei 338 ± 114 mg/dl, also 4mal höher als es den Blutglukosespiegeln der Kontrollgruppe entsprach. Dann

fielen die Konzentrationen langsam ab, lagen eine Stunde nach der Geburt bei 324 ± 153 mg/dl und zur 6. Stunde nach der Geburt bei 176 ± 140 mg/dl. Der Unterschied zu den Blutglukosekonzentrationen der Kontrolltiere war hier immer noch signifikant ($p < 0,05$). Die Blutglukosespiegel zur 9. und 24. Stunde, die bei 149 ± 109 mg/dl und 169 ± 150 mg/dl lagen, waren aufgrund der großen Streuung nicht mehr von den entsprechenden Werten der Kontrolltiere zu unterscheiden.
Die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen der gesunden Kontrollratten betrugen zum Zeitpunkt der Geburt 35 ± 29 ng/ml. 1 Stunde nach der Geburt lagen sie mit 40 ± 22 ng/ml noch im gleichen Bereich und fielen dann langsam bis zur 9. Stunde auf 26 ± 17 ng/ml ab. Der Plasmainsulinspiegel 24 Stunden nach der Geburt betrug 23 ± 23 ng/ml.
Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen der 1. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lagen zum Zeitpunkt der Geburt bei 22 ± 16 ng/ml und unterschieden sich nicht von den Konzentrationen der Kontrolltiere. Nach einer Stunde waren sie leicht angestiegen und in der 3. Stunde nach der Geburt lagen sie mit 51 ± 23 ng/ml deutlich über den Werten der Kontrollgruppe ($p < 0,02$). Ab der 6. Stunde nach der Geburt lagen die Plasmainsulinspiegel wieder im Bereich der Kontrollgruppe.
Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen der 2. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere stiegen von 33 ± 29 ng/ml bei der Geburt bereits eine Stunde später auf

53 + 27 ng/ml an. Aber erst die 3- und 6-Stunden-Werte von 50 ± 21 ng/ml und 52 ± 31 ng/ml lagen signifikant höher als die entsprechenden Werte der Kontrolltiere (beide $p < 0,02$). Die 9- und 24-Stunden-Werte bewegten sich wieder im Normalbereich.

Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen der 3. Gruppe Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lagen vom Zeitpunkt der Geburt an mit 62 ± 32 ng/ml doppelt so hoch wie die der Kontrolltiere ($p < 0,05$). Eine Stunde nach der Geburt betrugen sie 80 ± 36 ng/ml und lagen somit signifikant höher ($p < 0,005$), als es der Kontrollgruppe mit 40 ± 22 ng/ml entsprach. Auch die 3- und 6-Stunden-Werte lagen signifikant höher als die Kontrollwerte ($p < 0,05$ und $p < 0,005$). Ab der 9. Stunde nach der Geburt bewegten sich die Plasmainsulinspiegel der Neugeborenen im Normbereich. Der 24-Stunden-Wert war mit 26 ± 17 ng/ml kaum höher als der entsprechende Plasmainsulinspiegel der Kontrolltiere von 23 ± 23 ng/ml.

3.13. Blutglukose-, Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom 2. bis 70. Tag nach der Geburt.

Um festzustellen, inwieweit sich auch während und nach der Säugeperiode Unterschiede in Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer

Ratten im Vergleich zu den Nachkommen gesunder Osborne-Mendel Ratten feststellen lassen, wurden die Blutglukose-, Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentrationen von Tieren der Kollektive D und K_3 im Alter von 2 - 70 Tagen bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Abb. 6 und 7 sowie den Tab. 13a und 13b dargestellt.

Die Blutglukosespiegel der Kontrolltiere lagen am 2. Tag nach der Geburt bei 127 $\pm$ 3 mg/dl. Bis zum Ende der Säugeperiode, dem 21. Tag nach der Geburt, bewegten sie sich zwischen 113 $\pm$ 4 mg/dl am 7. Tag und 159 $\pm$ 8 mg/dl am 11. Tag. Am 21. Tag nach der Geburt lagen die Blutglukosekonzentrationen bei 144 $\pm$ 21 mg/dl, am 42. Tag bei 147 $\pm$ 8 mg/dl und am 70. Tag nach der Geburt bei 125 $\pm$ 26 mg/dl.

Die Plasmainsulinspiegel der Kontrolltiere, die am 2. Tag nach der Geburt 20 $\pm$ 8 ng/ml betrugen, bewegten sich bis eine Woche nach der Geburt zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml; dann fielen sie zum Ende der Säugeperiode hin ab.

Am 11. Tag nach der Geburt beobachteten wir 5 $\pm$ 2 ng/ml und am 21. Tag 5 $\pm$ 3 ng/ml. Am 42. und 70. Tag nach der Geburt lagen die Plasmainsulinkonzentrationen bei 10 $\pm$ 4 ng/ml und 11 $\pm$ 1 ng/ml.

Die Pankreasinsulinkonzentrationen der Kontrolltiere lagen am 2. Tag nach der Geburt bei 116 ng/g Feuchtgewicht. Bis zum 6. Tag nach der Geburt nahm der Insulingehalt des Pankreas um das 3fache auf 336 ng/g zu. Bis zum Ende der Säugeperiode

Abb. 6

Blutglukosekonzentration bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3 vom 2. bis 70. Tag nach der Geburt

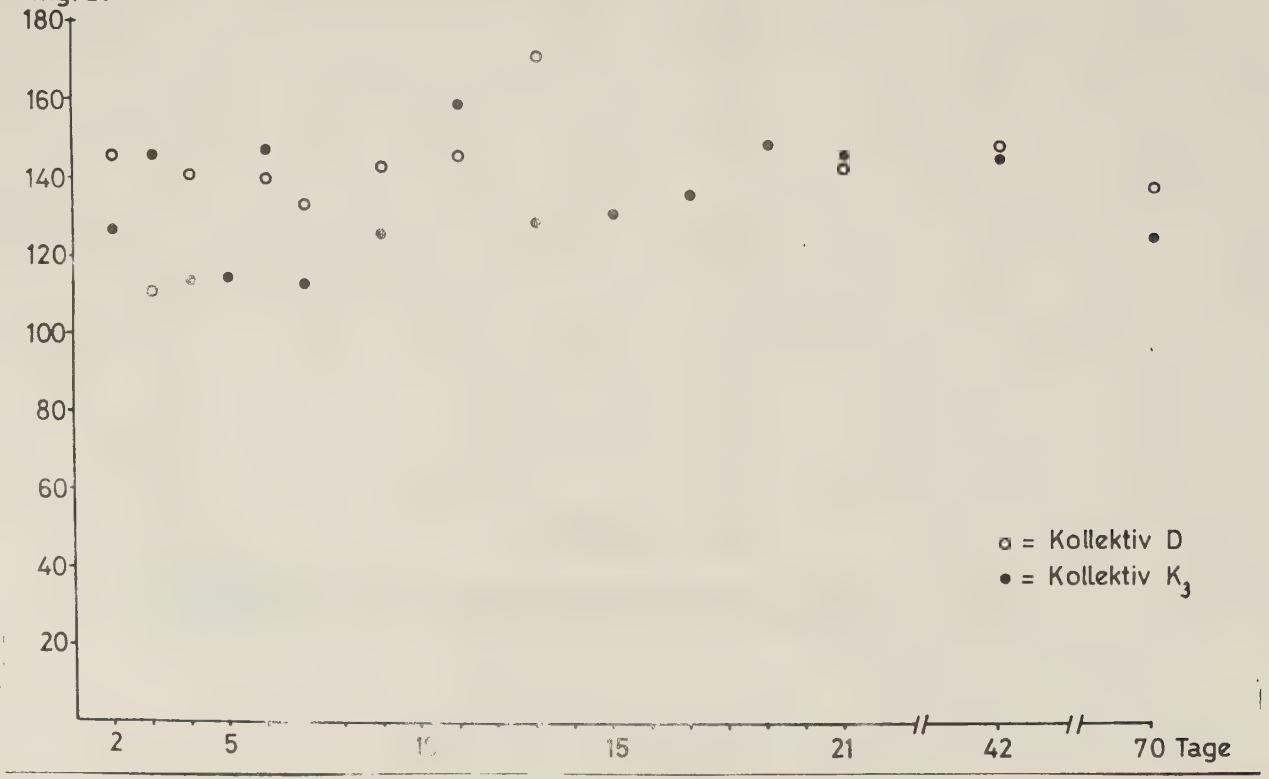


Abb. 7

Plasma-Insulin- und Pankreas-Insulinkonzentrationen bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3 vom 2. bis 70. Tag nach der Geburt

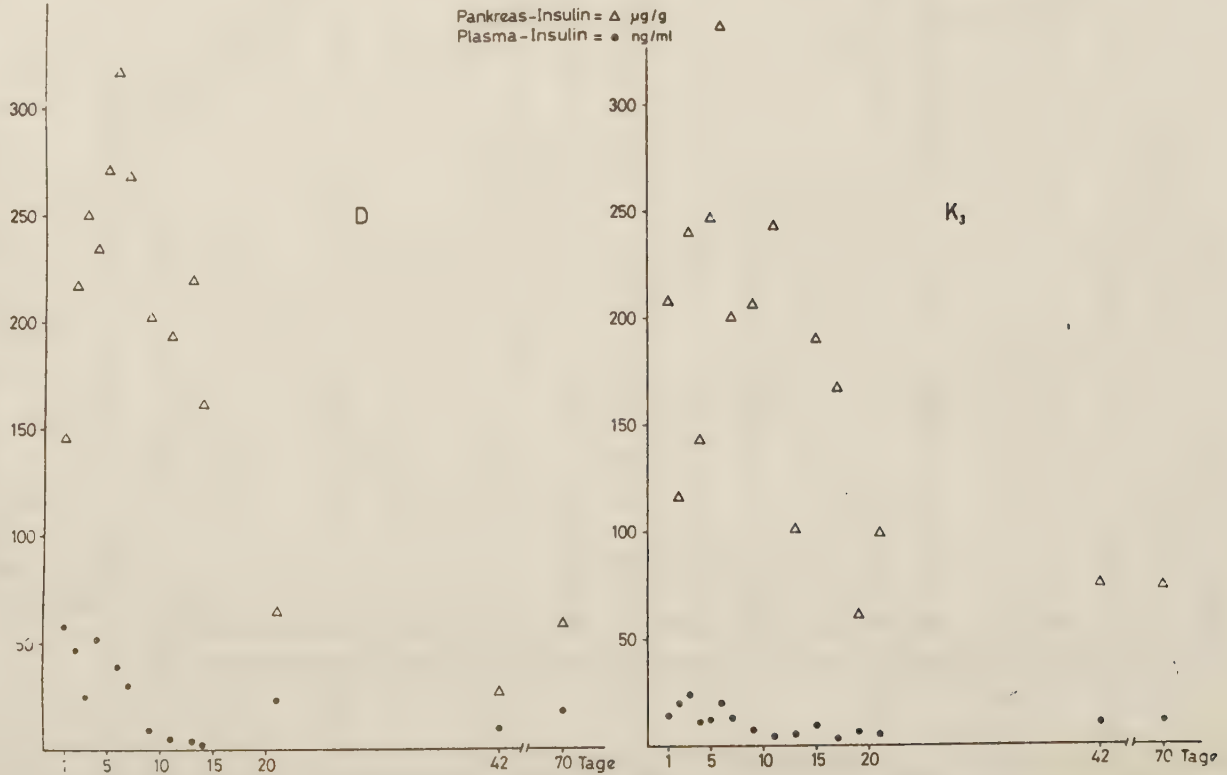


Tabelle 13a

Blutglukose, Plasma-Insulin und Pankreas-Insulin von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom 2.-9. Tag post partum

Tag	Blutglukose (mg/dl)		p<	Plasma-Insulin (ng/ml)		p<	Pankreas-Insulin (ng/g)		p<
	(D)	(K_3)		(D)	(K_3)		(D)	(K_3)	
2	146 ± 7 (6)	127 ± 3 (5)	0,001	47 ± 18 (6)	20 ± 8 (5)	0,02	216	116	-
3	111 ± 10 (6)	146 ± 12 (6)	0,001	25 ± 11 (6)	24 ± 8 (6)	n.s.	250	240	-
4	141 ± 3 (6)	114 ± 9 (6)	0,001	52 ± 22 (4)	11 ± 4 (6)	0,005	277	143	-
5	134 ± 8 (6)	115 ± 2 (6)	0,001	14 ± 4 (5)	12 ± 12 (6)	n.s.	271	247	-
6	140 ± 8 (6)	147 ± 4 (6)	n.s.	33 ± 15 (5)	20 ± 15 (6)	n.s.	318	337	-
7	133 ± 11 (6)	113 ± 4 (6)	0,005	29 ± 3 (6)	13 ± 6 (5)	0,001	268	200	-
9	143 ± 7 (4)	126 ± 5 (6)	0,005	9 ± 1 (3)	7 ± 3 (5)	n.s.	202	206	-

Mittelwert ± SD

Anzahl der Proben in Klammern
n.s. = nicht signifikant

Tabelle 13b

Blutglukose, Plasma-Insulin und Pankreas-Insulin von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom 11.-70. Tag post partum

Tag	Blutglukose (mg/dl)		p <	Plasma-Insulin (ng/ml)		p <	Pankreas-Insulin (ng/g)		p <
	(D)	(K_3)		(D)	(K_3)		(D)	(K_3)	
11	147 ± 12 (5)	159 ± 8 (5)	n.s.	5 ± 3 (4)	4 ± 1 (5)	n.s.	193	243	-
13	171 ± 3 (6)	129 ± 7 (6)	0,001	4 ± 2 (5)	5 ± 2 (6)	n.s.	219	101	-
15	-	131 ± 5 (6)	-	-	9 ± 5 (6)	-	-	190	-
17	-	136 ± 5 (6)	-	-	3 ± 1 (6)	-	-	167	-
19	-	149 ± 6 (6)	-	-	6 ± 2 (6)	-	-	61	-
21	144 ± 16 (41)	144 ± 21 (16)	n.s.	23 ± 21 (40)	5 ± 3 (15)	0,005	64 ± 11 (24)	99 ± 16 (5)	0,001
42	148 ± 15 (31)	147 ± 8 (6)	n.s.	9 ± 4 (31)	10 ± 4 (6)	n.s.	30 ± 12 (24)	75 ± 20 (7)	0,001
70	138 ± 11 (38)	125 ± 26 (6)	0,05	17 ± 9 (38)	11 ± 1 (6)	n.s.	66 ± 25 (45)	74 ± 15 (8)	n.s.

Mittelwert ± SD

Anzahl der Proben in Klammern
n.s. = nicht signifikant

fielen die Konzentrationen wieder ab und erreichten am 19. Tag nach der Geburt mit 61 ng/g einen Tiefstand. Am 21. Tag nach der Geburt lag der Pankreasinsulingehalt bei 99 ± 16 ng/g, fiel bis zum 42. Tag nach der Geburt auf 75 ± 20 ng/g ab und blieb bis zum 70. Tag nach der Geburt konstant.

Die Blutglukosekonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lagen am 2. Tag nach der Geburt mit 146 ± 7 mg/dl signifikant höher als die der Kontrolltiere. Am 3. Tag nach der Geburt fielen sie auf 111 ± 10 ng/dl ab und lagen während der folgenden Beobachtungsperiode im gleichen Bereich oder etwas höher als die der Kontrollen. Am 21. und 42. Tag nach der Geburt waren keine Unterschiede in den Blutglukosekonzentrationen der beiden Kollektive festzustellen. Am 70. Tag nach der Geburt lagen die Blutglukosekonzentrationen der Kontrolltiere wiederum signifikant niedriger: 125 ± 26 mg/dl gegenüber 138 ± 11 mg/dl ($p < 0,05$).

Die Plasmainsulinkonzentrationen der Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Muttertiere lagen am 2. Tag nach der Geburt mit 47 ± 18 ng/ml etwa doppelt so hoch wie die Plasmainsulinspiegel der Kontrolltiere ($p < 0,02$). Entsprechende Relationen fanden wir auch am 4. und 7. Tag nach der Geburt ($p < 0,005$ und $p < 0,001$). Insgesamt fielen aber die Plasmainsulinkonzentrationen auch bei diesem Kollektiv bis zum Ende der Säugeperiode hin ab: am 13. Tag nach der Geburt waren die Plasmainsulinkonzentrationen in beiden

Gruppen mit 4 ± 2 ng/ml bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Muttertiere und 5 ± 2 ng/ml bei den Nachkommen der gesunden Muttertiere fast identisch. Am 21. Tag nach der Geburt jedoch lagen die Plasmainsulinkonzentrationen der Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Muttertiere mit 23 ± 21 ng/ml signifikant höher als es dem Kontrollwert von 5 ± 3 ng/ml entsprach. Dieser Unterschied ließ sich trotz der hohen Streuung statistisch sichern ($p < 0{,}005$).

Am 42. und 70. Tag nach der Geburt verhielten sich die Plasmainsulinkonzentrationen bei beiden Kollektiven ähnlich. Die Pankreasinsulinkonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lagen am 2. Tag nach der Geburt mit 216 ng/g Feuchtgewicht um 100 ng/g höher als bei den Nachkommen der Kontrolltiere. Im weiteren stiegen die Pankreasinsulinkonzentrationen bis auf 318 ng/g Feuchtgewicht am 6. Tag nach der Geburt an, wie es auch bei den Nachkommen der gesunden Muttertiere zu beobachten war.

Zum Ende der Säugeperiode fielen dann die Pankreasinsulinkonzentrationen wieder ab und lagen am 21. Tag nach der Geburt mit 64 ± 11 ng/g Feuchtgewicht signifikant niedriger, als es den Kontrollwerten entsprach ($p < 0{,}001$). Auch am 42. Tag nach der Geburt lagen die mittleren Pankreasinsulinkonzentrationen mit 30 ± 12 ng/g Feuchtgewicht niedriger als bei der Kontrollgruppe ($p < 0{,}001$). Am 70. Tag nach der Geburt

unterschieden sich die beiden Kollektive nicht mehr voneinander. Die Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Muttertiere hatten eine mittlere Pankreasinsulinkonzentration von 66 ± 25 ng/g Feuchtgewicht und die Kontrolltiere lagen mit 74 ± 15 ng/g Feuchtgewicht nur wenig höher.

Insgesamt zeigte sich, daß die Blutglukose-, Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere zu Beginn der Säugeperiode höher lagen als bei den Nachkommen gesunder Muttertiere und dann im Verlauf der ersten 3 Lebenstage in den Bereich der Kontrollen abfielen.

3.14. Pankreashistologie von Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer (Kollektiv C) und gesunder (Kollektiv K_2) weiblicher Osborne-Mendel Ratten.

Die Anfärbbarkeit der beta-Zellen der Langerhansschen Inseln mit Aldehyd-Fuchsin wurde an Pankreata von Tieren untersucht, die zu verschiedenen Zeiten nach der Geburt getötet wurden. Durch die Untersuchungen von jeweils verschiedenen Tieren ist bedingt, daß aus den einzelnen Werten der Blutglukosespiegel und des Plasmainsulins, die jeweils bei den Präparaten angegeben sind, der Verlauf der mittleren Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen des Gesamtkollektivs (Abb. 4) nicht zu erkennen sein kann.

3.14.1. Neugeborene des Kollektivs K_2.

Von der Geburt bis zur 24. Stunde nach der Geburt ist das exokrine Gewebe von locker zusammenliegenden Zellelementen, die in ihrer Anordnung keine regelmäßige Struktur erkennen lassen, durchsetzt (Abb. 8 - Abb. 13). In fast allen dieser mehr oder weniger rundlich erscheinenden Zellanhäufungen lassen sich Aldehyd-Fuchsin-anfärbbare Zellen nachweisen. Diese anfärbbaren Zellen liegen jeweils in der Mitte der gegenüber dem exokrinen Gewebe heller gefärbten Zellanhäufungen und müssen als beta-Zellen angesprochen werden. Die Anfärbbarkeit der einzelnen beta-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin ist zu allen Zeiten der Untersuchung ähnlich.

Abb. 8

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: gleich nach der Geburt
Blutglukose 74 mg/dl
Plasmainsulin 14,1 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

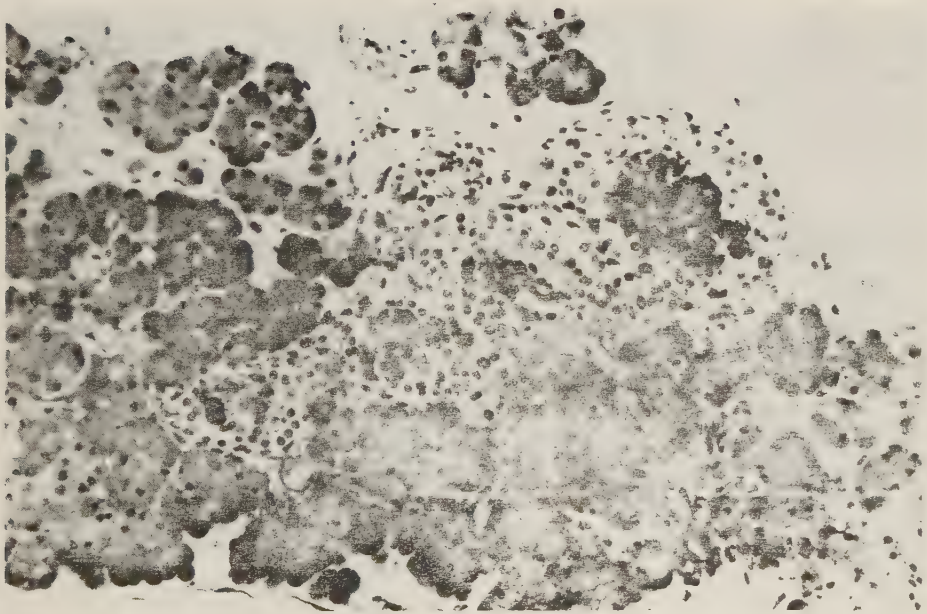


Abb. 9

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: eine Stunde nach der Geburt
Blutglukose 86 mg/dl
Plasmainsulin 51,2 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

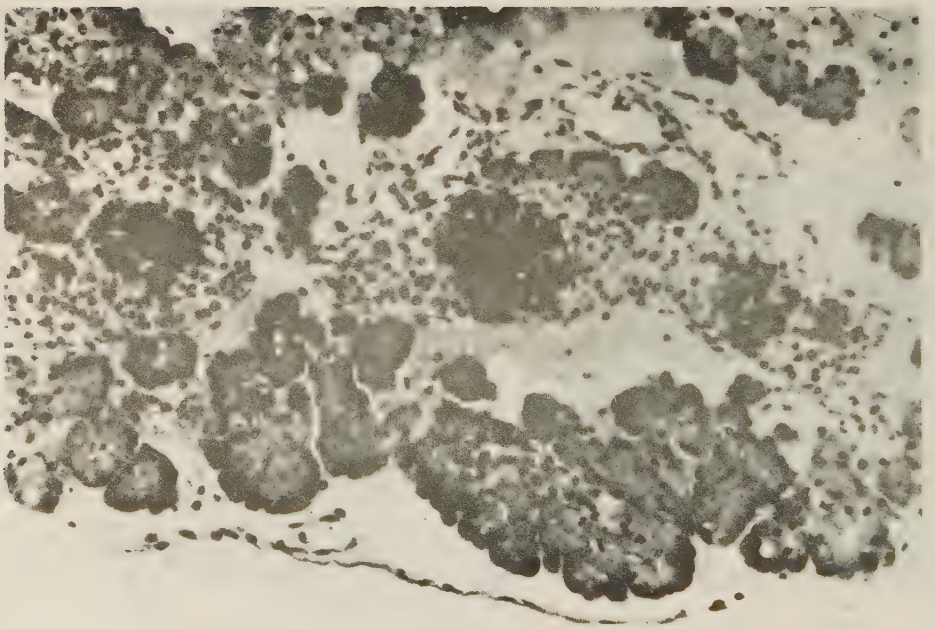


Abb. 1o

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: 3 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 82 mg/dl
Plasmainsulin 1,8 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 25

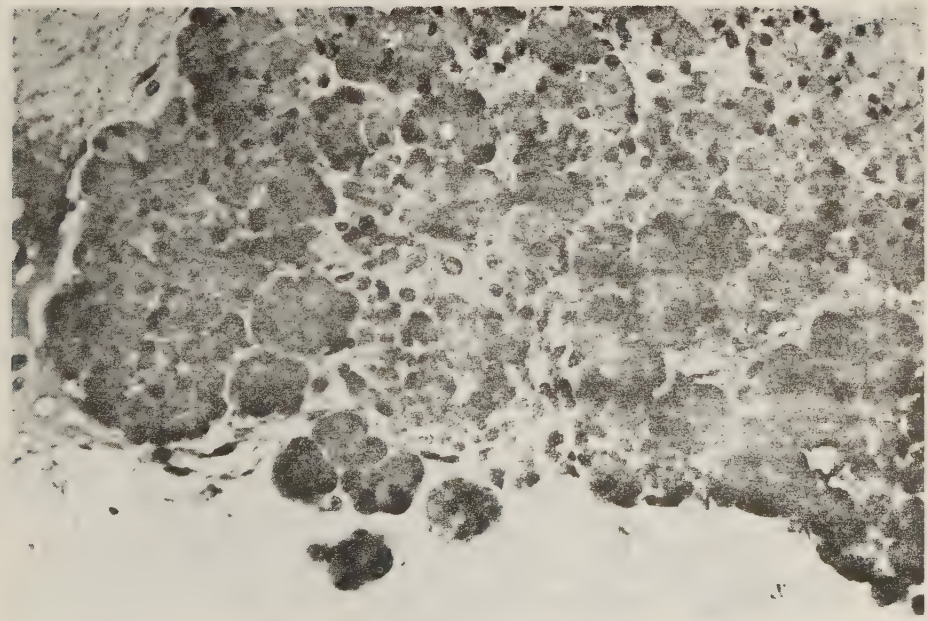


Abb. 11

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: 6 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 96 mg/dl
Plasmainsulin 39,9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 25

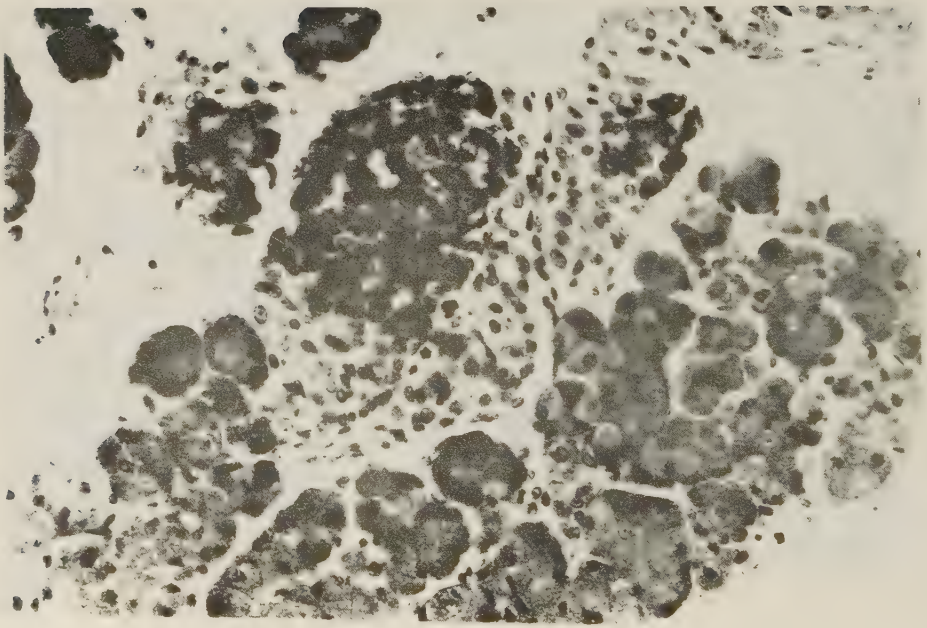


Abb. 12

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: 9 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 71 mg/dl
Plasmainsulin 23,4 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

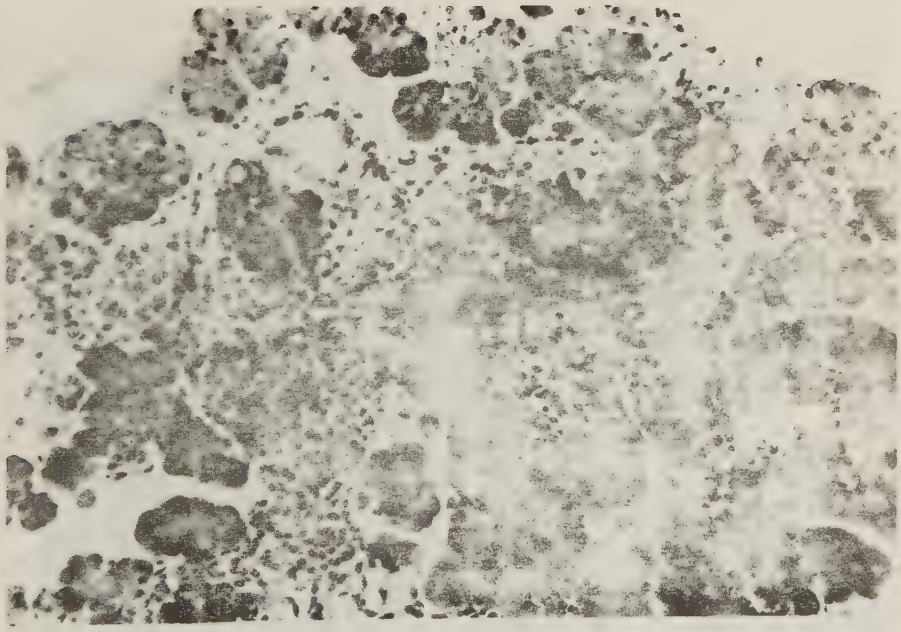
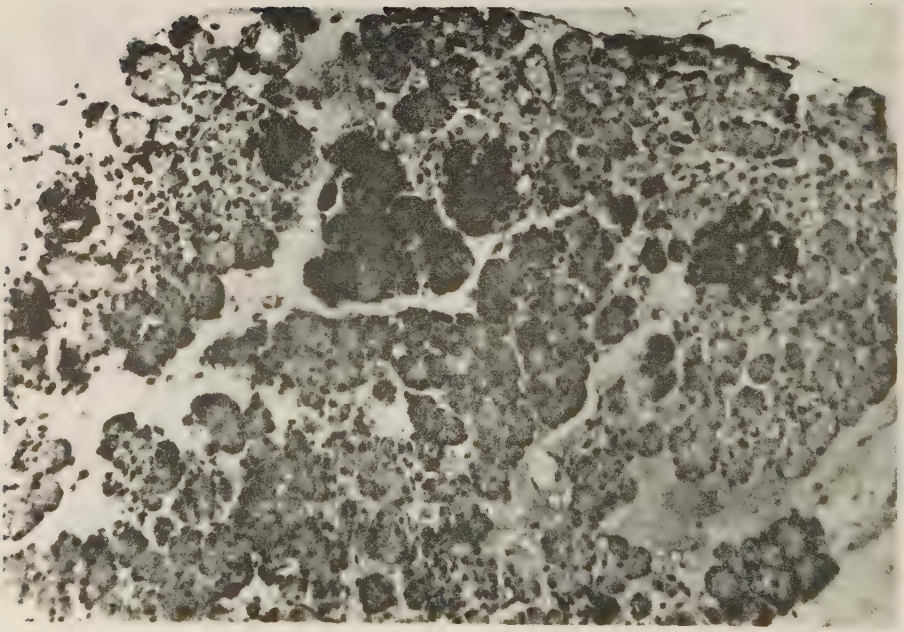


Abb. 13

Pankreasschnitt eines Kontrolltieres
Zeitpunkt: 24 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 94 mg/dl
Plasmainsulin 5,5 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16



Lediglich in der 3. Stunde nach der Geburt lassen sich heller und dunkler gefärbte Zellen deutlich voneinander unterscheiden.
Während die beta-Zellen gleich nach der Geburt in einem lockeren Zellverband beieinander liegen, nimmt die Auflockerung bis zur 24. Stunde nach der Geburt deutlich ab und der Anteil der Aldehyd-Fuchsin positiven Zellen zum Anteil der Aldehyd-Fuchsin negativen Zellen deutlich zu. Die Stärke der Anfärbbarkeit der beta-Zellen und die Zahl der angefärbten Zellen ist der Höhe der entsprechenden Plasmainsulinspiegel in etwa proportional.

3.14.2. Neugeborene des Kollektivs C.

Gruppe 1, Blutglukosekonzentration des Muttertieres zum Zeitpunkt der Geburt < 100 mg/dl.
In allen Gewebsschnitten (Abb. 14 - Abb. 19) ist das exokrine Gewebe von locker zusammenliegenden Zellelementen durchsetzt. Bilden diese Zellelemente größere Anhäufungen, entsteht der Eindruck einer leicht konzentrischen Anordnung, während bei nur kleinen Anhäufungen der Eindruck einer nicht geordneten Struktur überwiegt.
Aldehyd-Fuchsin positive Zellen, die unterschiedlich angefärbt sind, verteilen sich innerhalb der Zellanhäufungen.
Von der Geburt bis zur 1. Stunde nach der Geburt sind nur wenige und unterschiedlich angefärbte Zellen zu erkennen.

Abb. 14

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose <100 mg/dl)
Zeitpunkt: gleich nach der Geburt
Blutglukose 81 mg/dl
Plasmainsulin 4,5 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

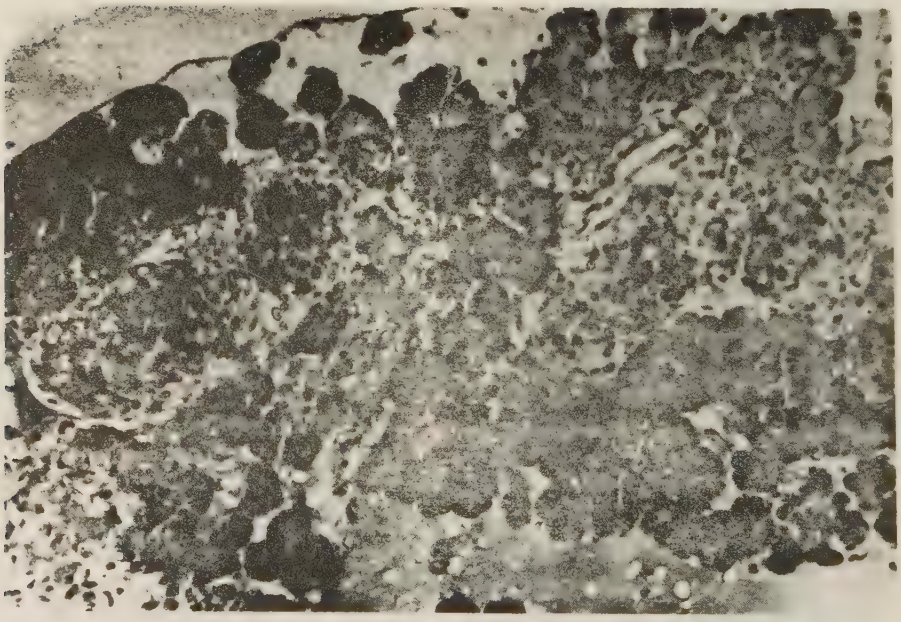


Abb. 15

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose ‹100 mg/dl)
Zeitpunkt: eine Stunde nach der Geburt
Blutglukose 106 mg/dl
Plasmainsulin 14,4 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 25

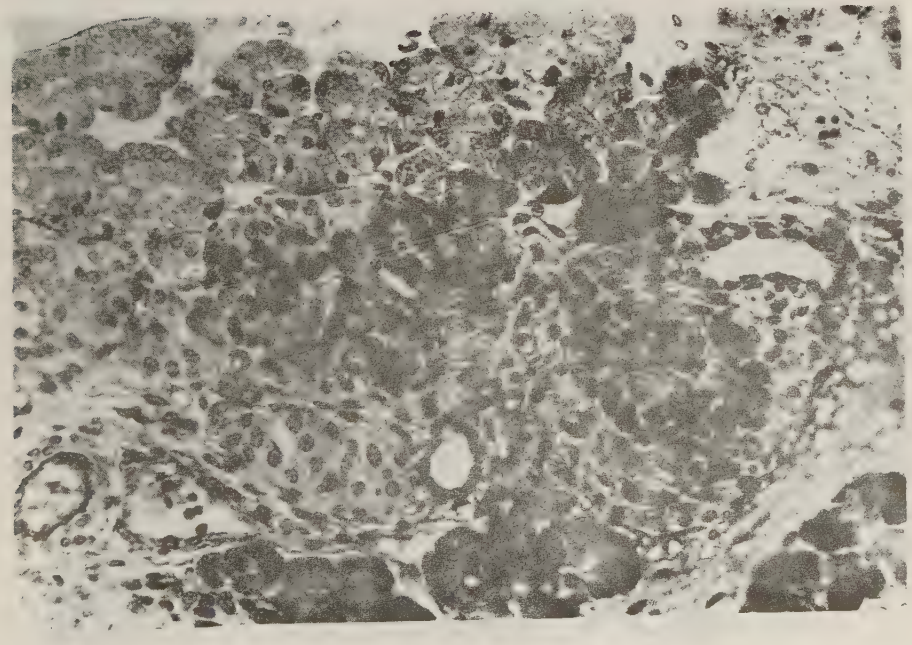


Abb. 16

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose <100 mg/dl)
Zeitpunkt: 3 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 78 mg/dl
Plasmainsulin 19,3 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 25

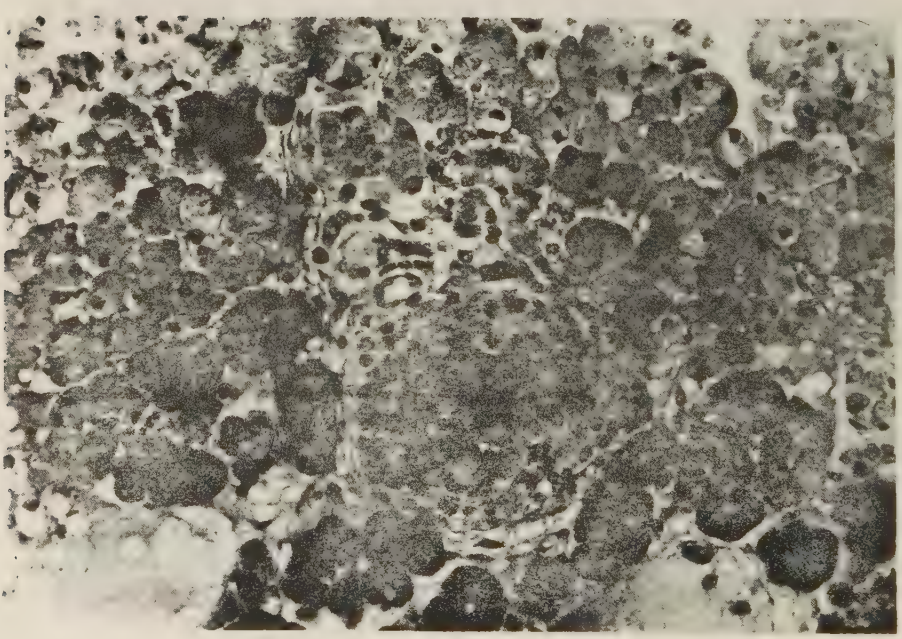


Abb. 17

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose <100 mg/dl)
Zeitpunkt: 6 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 85 mg/dl
Plasmainsulin 5,6 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 25

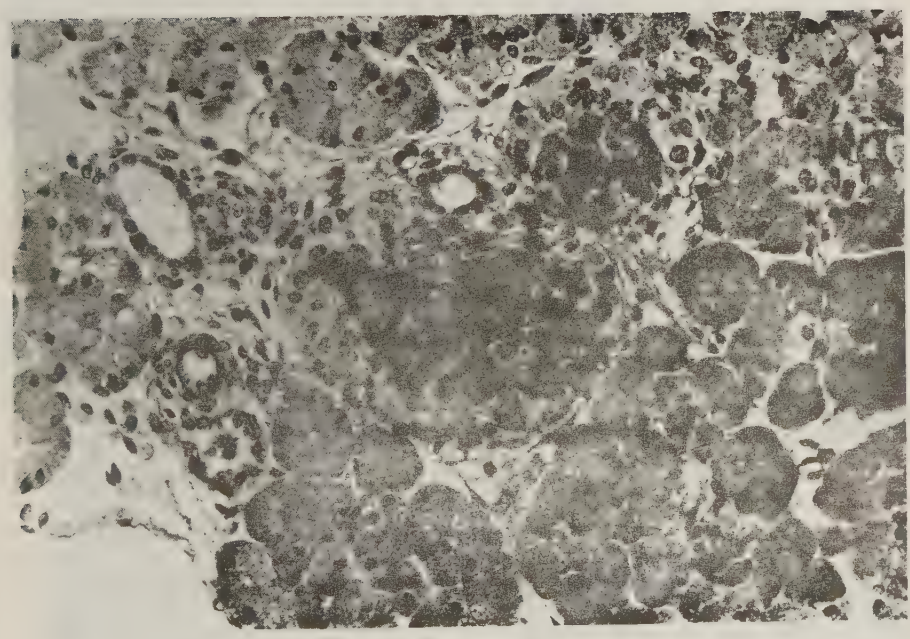


Abb. 18a und Abb. 18b

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose <100 mg/dl)
Zeitpunkt: 9 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 99 mg/dl
Plasmainsulin 13,9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung 18a x 16
Vergrößerung 18b x 25

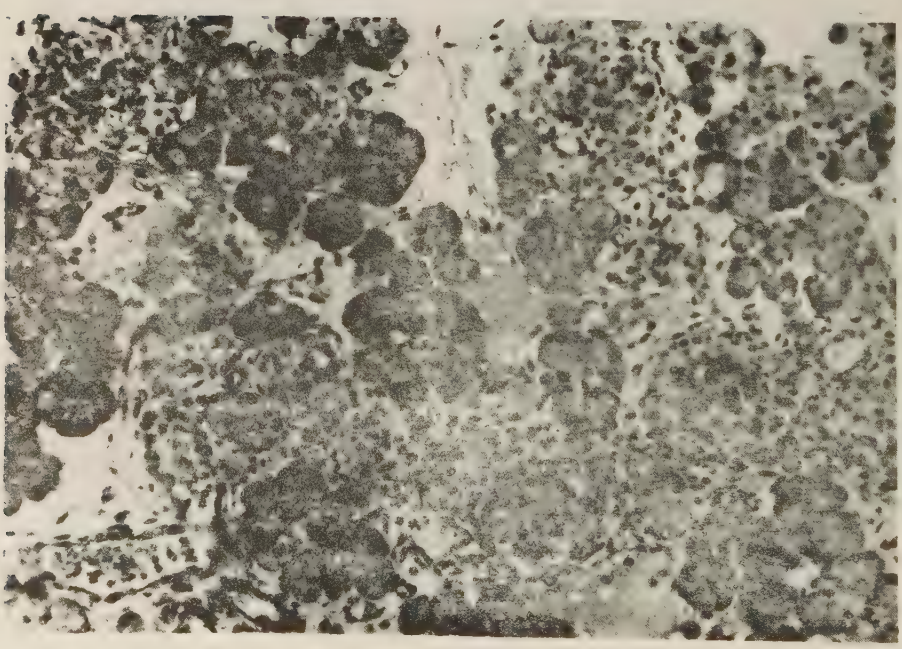


Abb. 18b

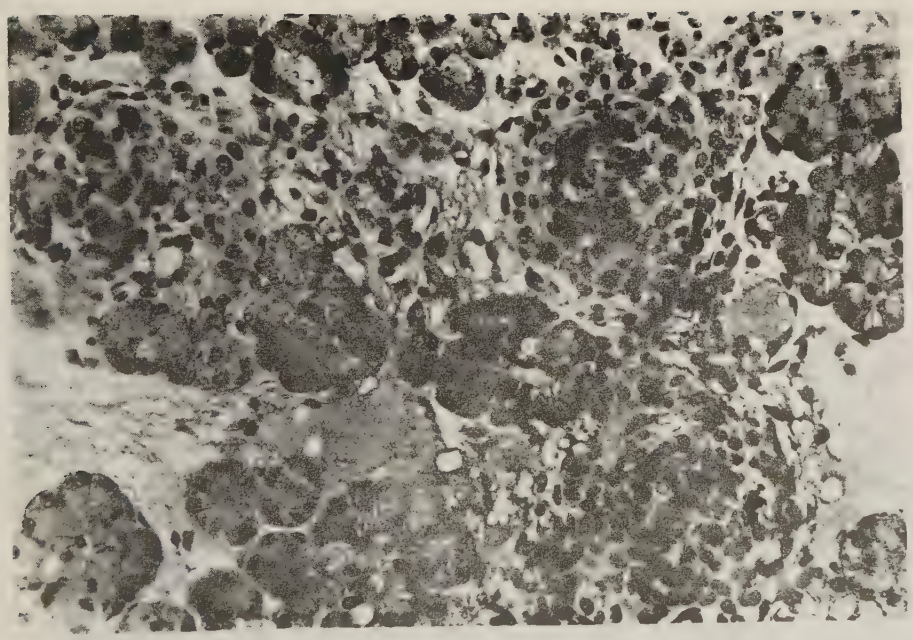


Abb. 19a und Abb. 19b

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose ‹100 mg/dl)
Zeitpunkt: 24 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 85 mg/dl
Plasmainsulin 10 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung 19a x 16
Vergrößerung 19b x 25

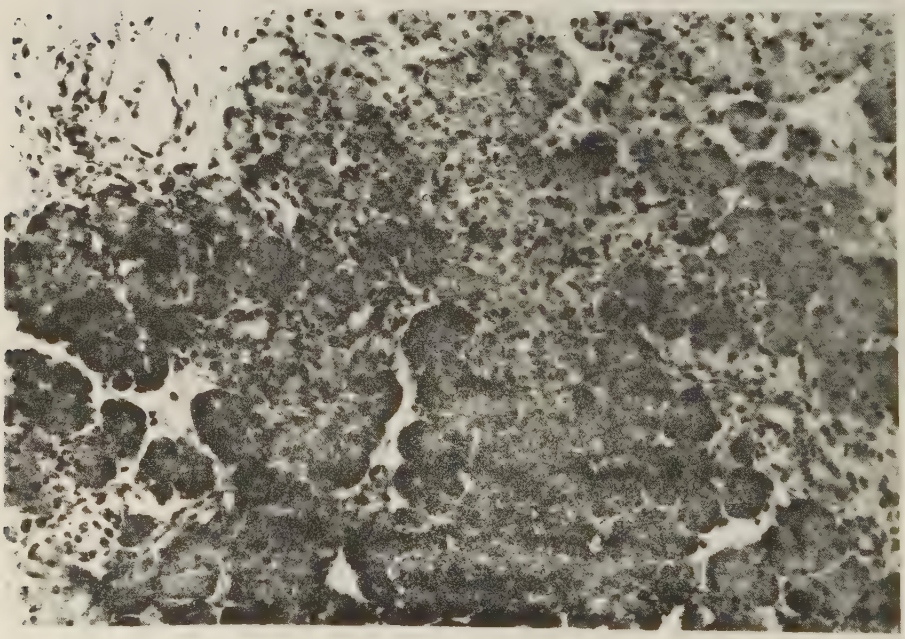
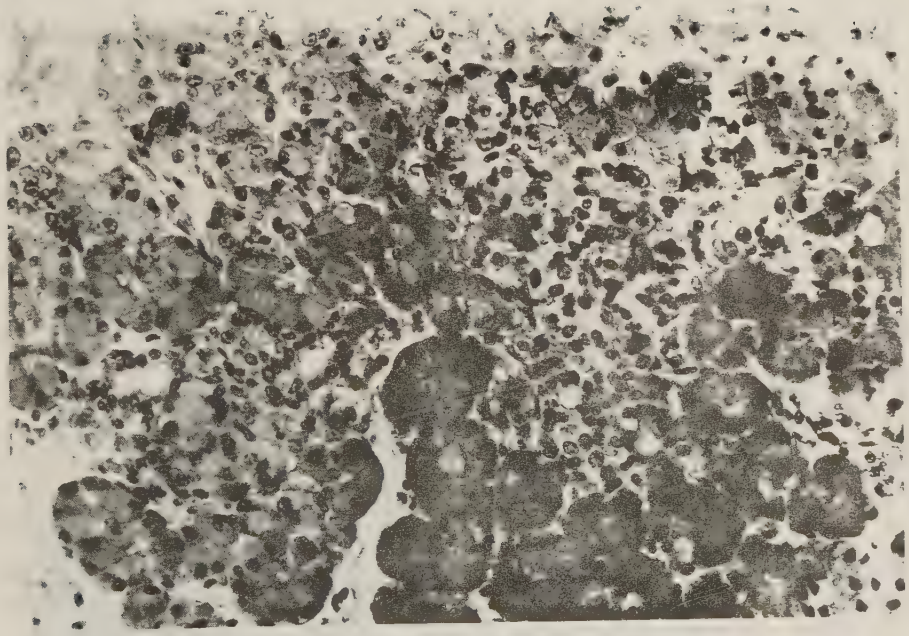


Abb. 19b



In der 3. Stunde nach der Geburt ist die Anfärbung deutlicher, der Plasmainsulinspiegel liegt um das 4fache höher als zum Zeitpunkt der Geburt. In der 6. Stunde nach der Geburt ist der Grad der Anfärbbarkeit ähnlich wie in der 3. Stunde, der Plasmainsulinspiegel beträgt dabei nur ungefähr 1/3. In der 9. Stunde nach der Geburt lassen sich nur bei 25facher Vergrößerung einige schwach angefärbte Zellen innerhalb der locker angeordneten und das exokrine Gewebe durchdringenden Zellanhäufungen erkennen. In der 24. Stunde nach der Geburt sind auch bei 25facher Vergrößerung keine Aldehyd-Fuchsin positiven Zellen erkennbar.
Die Stärke der Anfärbbarkeit der beta-Zellen und die Zahl der angefärbten Zellen ist der Plasmainsulinkonzentration von der Geburt bis zur 9. Stunde nach der Geburt in etwa proportional.

Gruppe 3, Blutglukosekonzentration des Muttertieres zum Zeitpunkt der Geburt > 200 mg/dl.
In allen Gewebeschnitten (Abb. 20 - Abb. 25) ist das exokrine Gewebe von locker zusammenliegenden Zellelementen stark durchsetzt. Der Anteil dieser locker zusammenliegenden Zellanhäufungen zum Gesamtteil des Gewebes (lockere Zellanhäufungen und exokrines Gewebe) ist insbesondere zum Zeitpunkt der Geburt und in der 1. Stunde nach der Geburt so groß, daß der Eindruck entsteht, das exokrine Gewebe läge in Form unzusammenhängender Inseln vor. Nach der 3. Stunde

Abb. 20

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose ›200 mg/dl)
Zeitpunkt: gleich nach der Geburt
Blutglukose 552 mg/dl
Plasmainsulin 66,9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

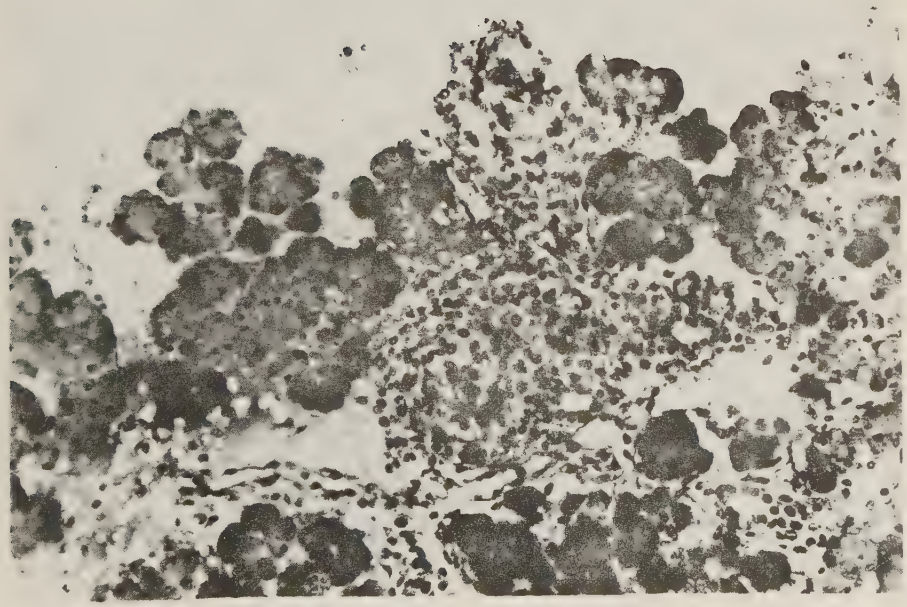


Abb. 21

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose >200 mg/dl)
Zeitpunkt: eine Stunde nach der Geburt
Blutglukose 635 mg/dl
Plasmainsulin 117 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

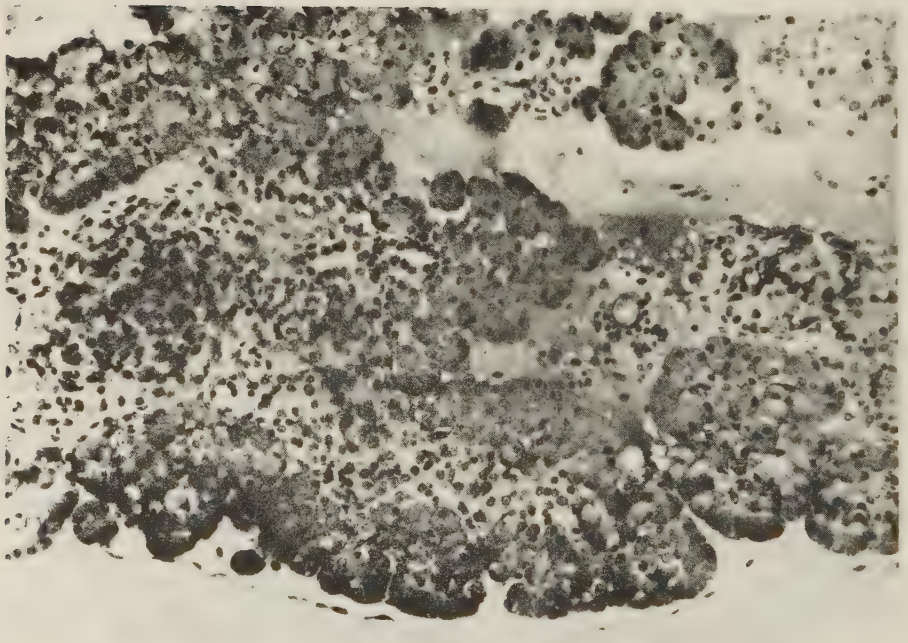


Abb. 22

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose >200 mg/dl)
Zeitpunkt: 3 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 486 mg/dl
Plasmainsulin 44,4 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

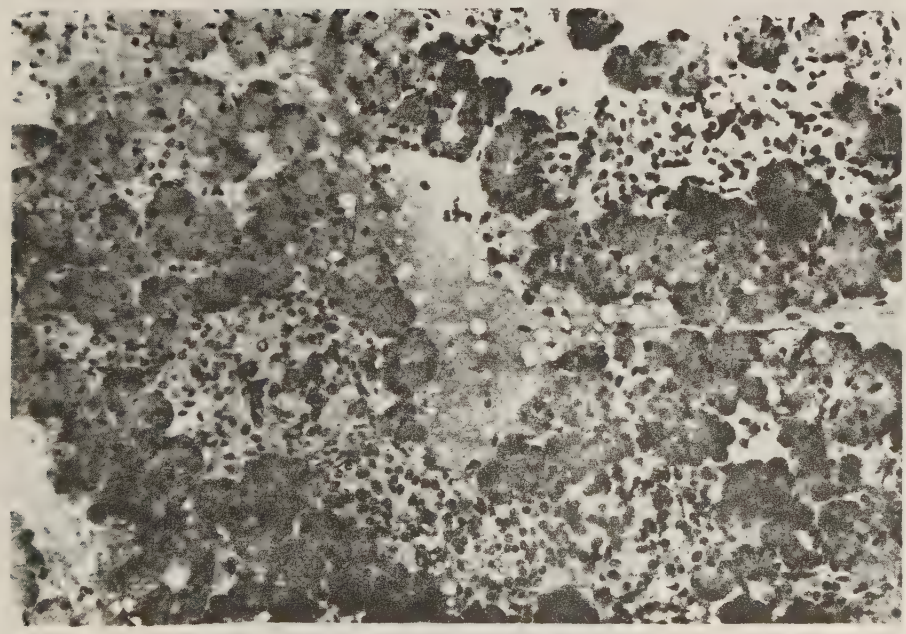


Abb. 23

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose >200 mg/dl)
Zeitpunkt: 6 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 221 mg/dl
Plasmainsulin 15,9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

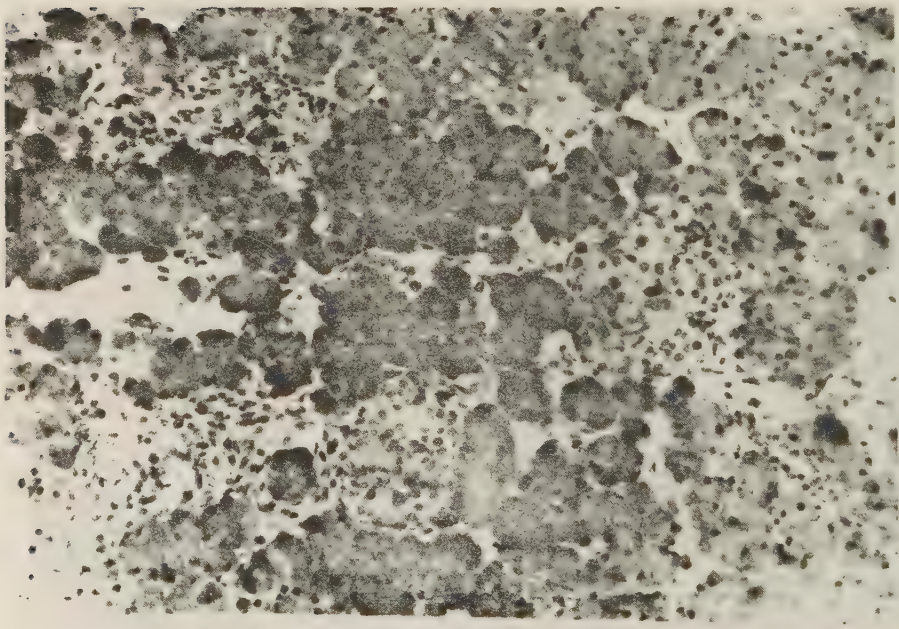


Abb. 24

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose > 200 mg/dl)
Zeitpunkt: 9 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 132 mg/dl
Plasmainsulin 3,9 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16

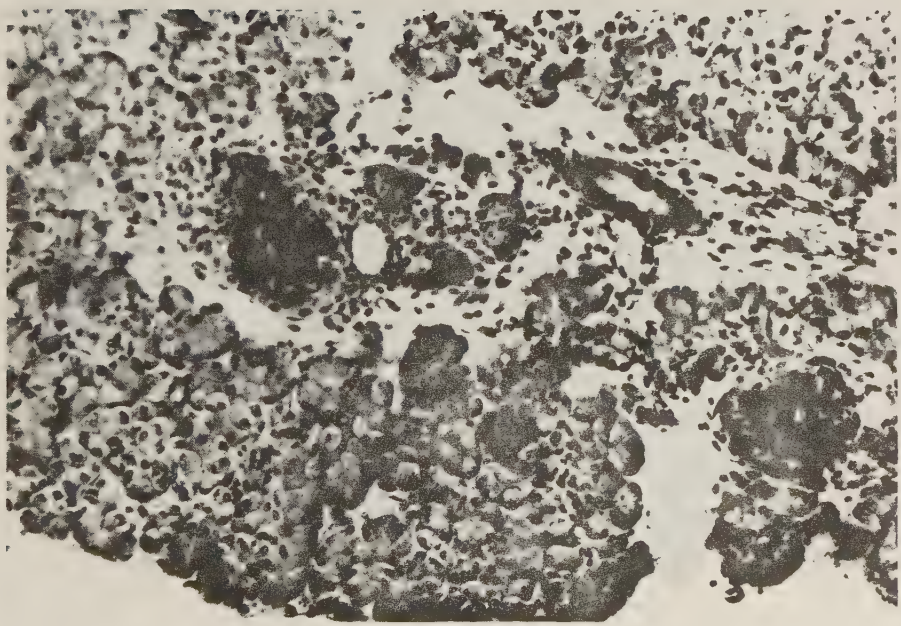
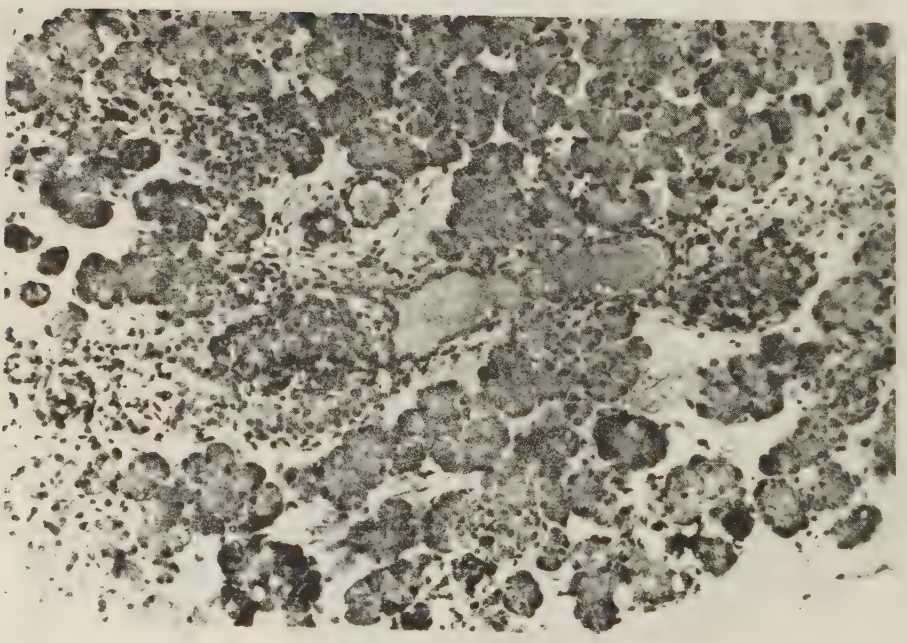


Abb. 25

Pankreasschnitt eines Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres (Blutglukose > 200 mg/dl)
Zeitpunkt: 24 Stunden nach der Geburt
Blutglukose 82 mg/dl
Plasmainsulin 8,4 ng/ml
Aldehyd-Fuchsin
Vergrößerung x 16



nach der Geburt nimmt der exokrine Anteil stark zu, und die lockeren Zellanhäufungen sind als Inseln mit länglichen Ausläufern im exokrinen Gewebe zu erkennen.
Von der Geburt bis zur 3. Stunde nach der Geburt liegen nur vereinzelte Aldehyd-Fuchsin positive Zellen innerhalb der lockeren Zellanhäufungen. Die Verteilung der angefärbten Zellen ist nicht streng auf die Mitte begrenzt.
In der 6. Stunde nach der Geburt sind angefärbte Zellen nicht zu erkennen, die Anfärbbarkeit ist in der 9. Stunde deutlich sichtbar und in der 24. Stunde nach der Geburt nur schwach ausgeprägt.
Bei vergleichsweise hohen Plasmainsulinspiegeln (bei der Geburt bis zur 3. Stunde nach der Geburt, Abb. 20 - Abb. 22) ist die Anfärbbarkeit schwach. Bei einem Plasmainsulinspiegel von 3,9 ng/ml (9. Stunde nach der Geburt, Abb. 24) ist die Anfärbbarkeit am stärksten.

Vergleich der Pankreashistologie von Kontrolltieren mit Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere.

Bei Kontrolltieren besteht der größte Anteil des Pankreasgewebes aus exokrinen Zellen.
Bei Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere ist der Anteil der exokrinen Zellen zugunsten des Anteiles lockerer Zellanhäufungen mit unterschiedlich angefärbten beta-Zellen vermindert. Dies ist besonders deutlich bei

Neugeborenen von Muttertieren des Kollektivs C, Gruppe 3. Die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere dieser Neugeborenen lagen zum Zeitpunkt der Geburt über 200 mg/dl. Bei den Neugeborenen dieser Muttertiere liegen Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen zu allen Zeiten deutlich höher als bei den Kontrolltieren oder den Neugeborenen des Kollektivs C, Gruppe 1, die sich im Hinblick auf die Blutglukose- und Plasmainsulinspiegel zu allen Zeiten nicht deutlich voneinander unterscheiden.

Die Anfärbbarkeit der beta-Zellen und die Zahl der angefärbten beta-Zellen ist am stärksten bei den Kontrolltieren, schwächer bei den Neugeborenen des Kollektivs C, Gruppe 1 und am schwächsten bei den Neugeborenen des Kollektivs C, Gruppe 3 ausgeprägt.

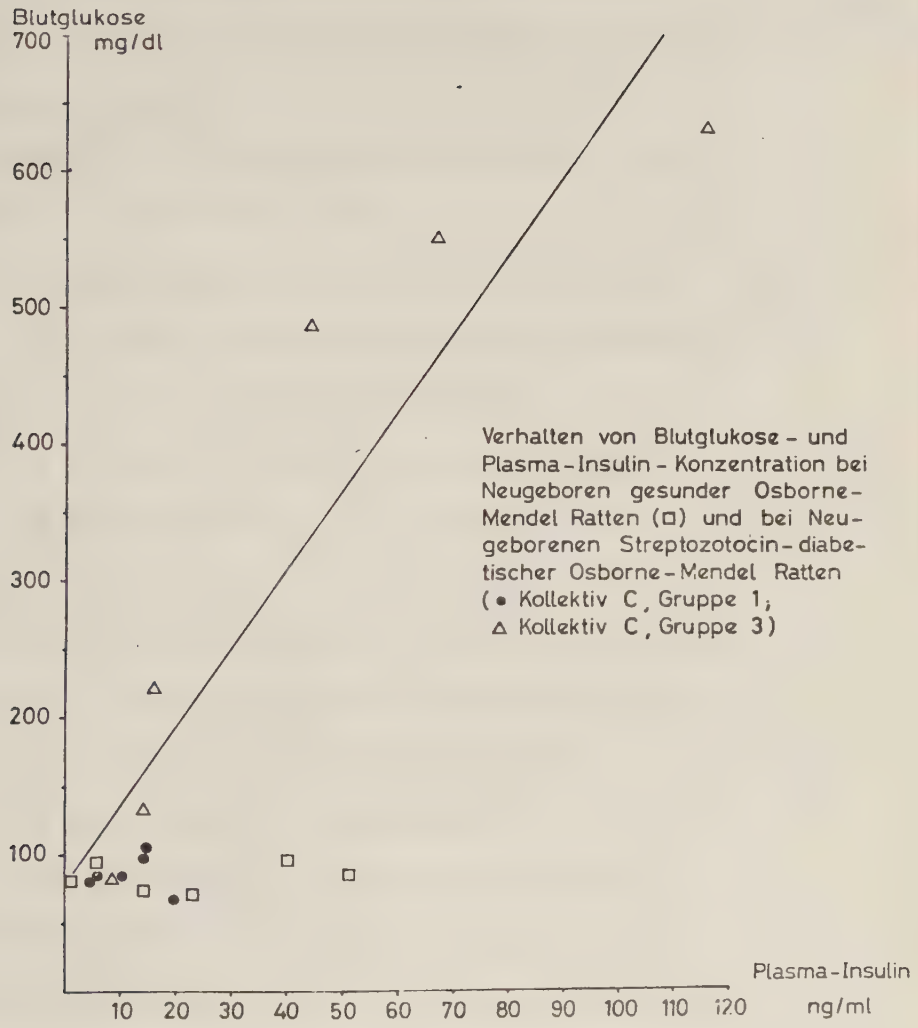
In der Regel verhalten sich der Grad der Anfärbbarkeit und die Zahl der angefärbten beta-Zellen umgekehrt proportional zur Höhe des Plasmainsulinspiegels.

Plasmainsulin- und Blutglukosekonzentration verhalten sich bei den Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere mit hohen Blutglukosespiegeln zum Zeitpunkt der Geburt (Kollektiv C, Gruppe 3) annähernd proportional (Abb. 26).

3.15. Die Entwicklung des Körpergewichts der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 70. Tag post partum.

Mit der Frage, ob eine diabetische Stoffwechsellage einen Einfluß auf die postnatale Entwicklung des Körpergewichts

Abb. 26



Verhalten von Blutglukose - und Plasma-Insulin - Konzentration bei Neugeboren gesunder Osborne-Mendel Ratten (□) und bei Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Osborne-Mendel Ratten (• Kollektiv C, Gruppe 1; △ Kollektiv C, Gruppe 3)

der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten ausübt, verglichen wir die Entwicklung des Körpergewichts von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Muttertiere des Kollektivs D und des Kollektivs K_3. Die Ergebnisse sind in der Abb. 27 und der Tab. 14 dargestellt. Die für den Tag O angegebenen Körpergewichte sind Geburtsgewichte, während zu allen anderen Tagen die Gewichte zum Zeitpunkt der Tötung angegeben sind.

Zum Zeitpunkt der Geburt lag das mittlere Körpergewicht der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten bei 6,40 $\pm$ 0,41 g, während die Nachkommen der gesunden Muttertiere im Mittel 6,79 $\pm$ 0,59 g, also etwa 7 % mehr, wogen. Die Differenz wischen den Werten war signifikant ($p < 0{,}001$). Auch am 1., 2., 3., 5., 7. und 9. Tag nach der Geburt lagen die Körpergewichte der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten noch deutlich niedriger als die Körpergewichte der Kontrolltiere. Bis zum 11. Tag nach der Geburt hatten sich die Körpergewichte der Tiere beider Gruppen im Vergleich zu den Geburtsgewichten ungefähr vervierfacht. Die Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten wogen im Mittel 23,14 $\pm$ 2,08 g und die Kontrolltiere wogen 22,04 $\pm$ 1,25 g. Die Differenz war nicht signifikant. Innerhalb von 11 Tagen nach der Geburt hatten also die Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten den bei der Geburt bestehenden Gewichtsrückstand aufgeholt. Am 21. Tag nach der Geburt, dem Ende der Säugeperiode, entsprach das Körpergewicht der Nachkommen

Abb. 27

Geburtsgewicht und Körpergewicht bis zum 21. Lebenstag bei Nachkommen Streptozotocin - diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3

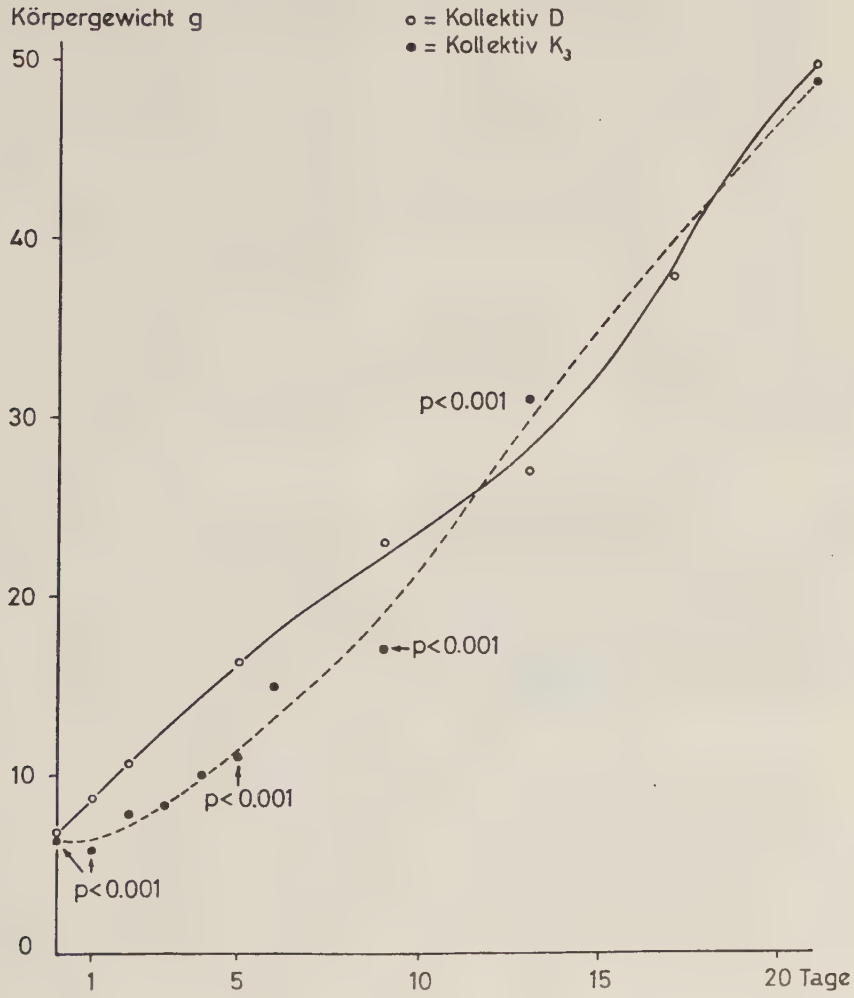


Tabelle 14

Körpergewicht der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 70. Tag post partum

Tag	Gewicht (g)		
	D	K_3	p<
0	6,40 ± 0,41 (52)	6,79 ± 0,59 (51)	0,001
1	6,67 ± 0,42 (6)	8,65 ± 0,40 (6)	0,001
2	7,83 ± 0,36 (6)	10,62 ± 0,15 (5)	0,001
3	8,32 ± 0,67 (6)	10,61 ± 0,48 (6)	0,001
4	10,07 ± 0,63 (6)	10,63 ± 0,77 (6)	n.s.
5	11,35 ± 0,42 (6)	16,25 ± 0,79 (6)	0,001
6	15,17 ± 1,07 (6)	14,40 ± 0,84 (6)	n.s.
7	12,85 ± 1,41 (6)	15,42 ± 0,92 (6)	0,005
9	16,95 ± 2,31 (4)	23,32 ± 0,89 (6)	0,001
11	23,14 ± 2,08 (5)	22,04 ± 1,25 (5)	n.s.
13	30,85 ± 1,41 (6)	26,77 ± 1,60 (6)	0,001
14	23,64 ± 1,77 (5)	- - -	-
15	- - -	27,65 ± 0,91 (6)	-
17	- - -	37,83 ± 1,33 (6)	-
21	50,19 ± 5,32 (36)	50,17 ± 2,71 (6)	n.s.
42	157,23 ± 22,92 (30)	164,17 ± 21,66 (6)	n.s.
70	304,21 ± 56,67 (38)	332,17 ± 61,23 (6)	n.s.

Mittelwert ± SD

Anzahl der Tiere in Klammern
n.s. = nicht signifikant

Streptozotocin-diabetischer Ratten mit 50,19 ± 5,32 g dem Körpergewicht der Kontrolltiere mit 50,17 ± 2,71 g. Vom 21. bis zum 42. Tag nach der Geburt verdreifachten sich die Gewichte in beiden Kollektiven und unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Vom 42. bis zum 70. Tag nach der Geburt verdoppelten sich die Körpergewichte. Das mittlere Körpergewicht der Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten lag bei 304,21 ± 56,67 g und das Körpergewicht der Kontrolltiere bei 332,17 ± 61,23 g. Auch zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich die Gewichte nicht signifikant voneinander.

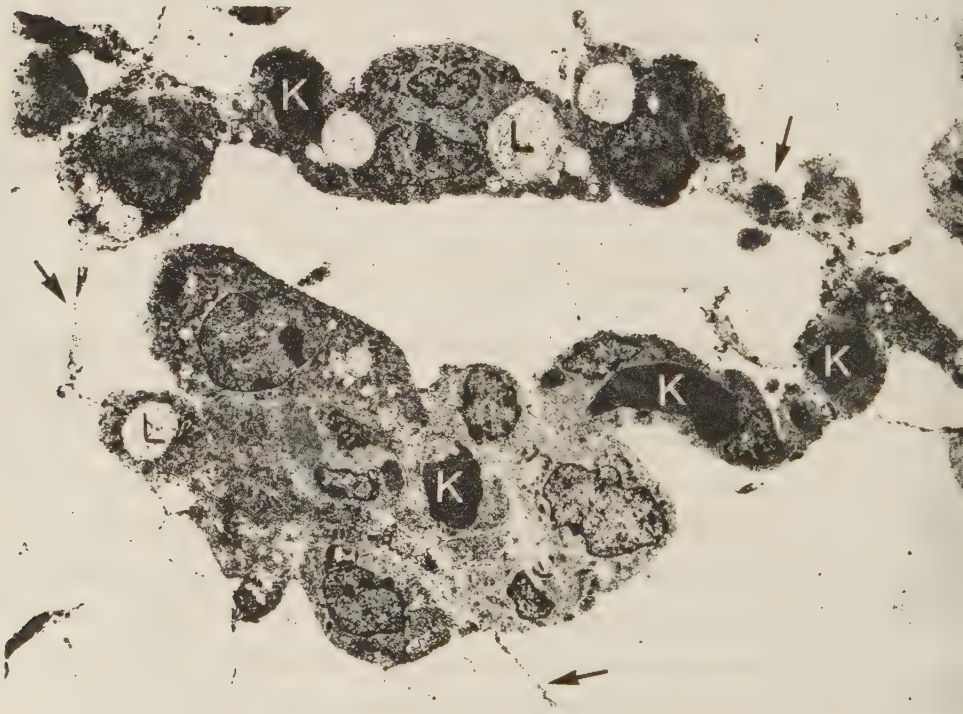
3.16. Entwicklung der Fettgewebszellularität bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten.

3.16.1. Untersuchungen zur Feinstruktur des subkutanen Fettgewebes.

Es wurden Fettgewebsschnitte von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Osborne-Mendel Ratten im Elektronenmikroskop untersucht. Die Gewebsproben waren zum Zeitpunkt der Geburt, bei einer Stunde, 3, 6, 9, 12 und 24 Stunden nach der Geburt entnommen worden. Da sich in der Feinstruktur zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen den Fettgeweben der 2 Kollektive feststellen ließen, wird zur Demonstration des Aufbaus von Fettgewebe innerhalb der ersten Lebensstunden nur ein Schnitt eines eine Stunde alten

Abb. 28

Elektronenmikroskopische Darstellung des Fettgewebes eines Neugeborenen (das Muttertier war Streptozotocin-diabetisch).
K = Zellkern
L = Lipidtröpfchen
Pfeile = Zytoplasmaausläufer, durch die die Zellen des Mesenchymgewebes miteinander in Verbindung stehen.
Vergrößerung x 2794
(Dieses Bild wurde uns von Herrn Dr. Guido Adler, Marburg freundlicherweise zur Verfügung gestellt)



Neugeborenen eines Streptozotocin-diabetischen Muttertieres dargestellt (Abb. 28).
Mesenchymale Zellgruppen sind durch Protoplasmaausläufer miteinander verbunden. In einigen Zellen sind deutlich Lipidtröpfchen zu erkennen, die in anderen Zellen bereits zu Lipidtropfen zusammengeflossen sind. Einige Lipidtropfen haben den Zellkern an die Peripherie gedrängt, so daß diese Zellen bereits auf die Struktur der Adipocyten hinweisen.

3.16.2. Mittleres Zellvolumen des subkutanen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 21. Tag nach der Geburt.

Um zu prüfen, ob die bei den Streptozotocin-diabetischen Muttertieren vorliegende Hyperglykämie über die bei den Neugeborenen nachgewiesene Hyperglykämie und Hyperinsulinämie einen Einfluß auf die Entwicklung des Fettgewebes der Nachkommen ausübt, untersuchten wir bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 die Entwicklung des mittleren Fettzellvolumens im subkutanen Fettgewebe vom Zeitpunkt der Geburt bis zum Alter von 21 Tagen (Abb. 29, Tab. 15). Während der ersten 24 Lebensstunden war weder bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Tiere noch bei den Kontrolltieren eine Isolierung von Fettzellen aus dem sub-

Abb. 29

Mittleres Fettzellvolumen des subkutanen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin - diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3 vom 1. bis 21. Tag nach der Geburt

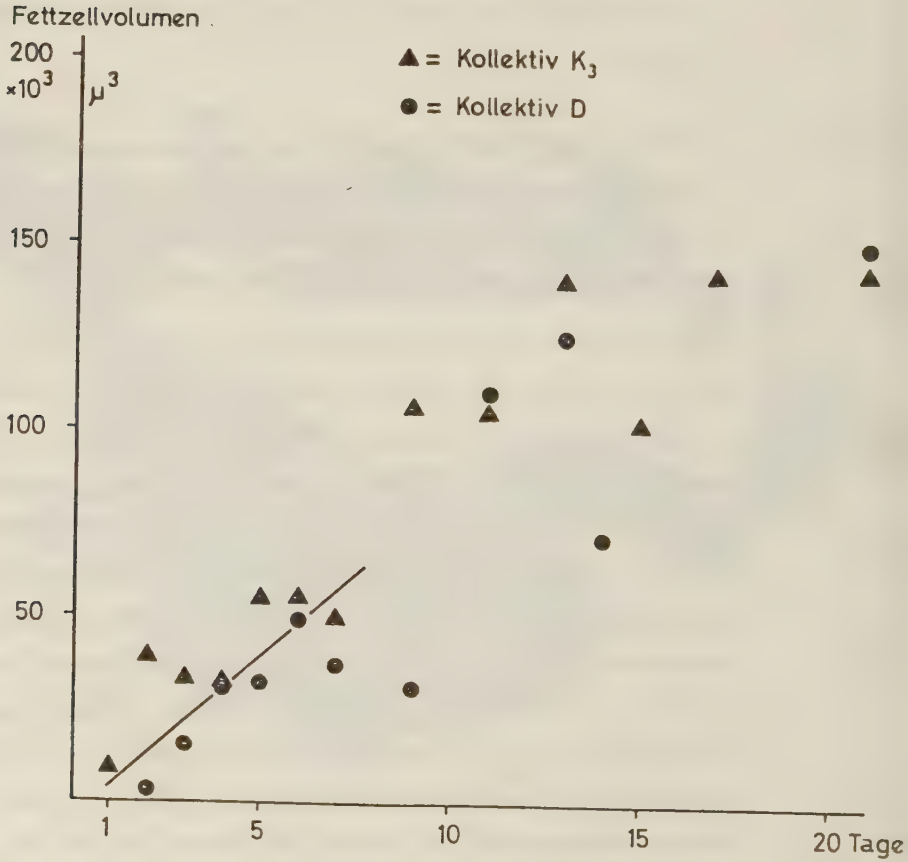


Tabelle 15

Mittleres Fettzellvolumen des subcutanen Fettgewebes von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 21. Tag post partum

Alter (Tage)	Volumen (μ^3) D	K_3	p<
0	-	-	-
1	-	9955 ± 1787 (6)	-
2	2862 ± 452 (6)	39590 ± 7030 (5)	0,001
3	15477 ± 2445 (5)	32254 ± 964 (5)	0,001
4	31560 ± 5197 (6)	32433 ± 5858 (6)	n.s.
5	32101 ± 2599 (5)	55443 ± 7209 (6)	0,001
6	49382 ± 5418 (6)	55865 ± 8785 (6)	n.s.
7	37175 ± 18327 (6)	49102 ± 3937 (4)	n.s.
9	31424 ± 2638 (3)	106722 ± 7741 (6)	0,001
11	109976 ± 20877 (5)	105098 ± 9266 (5)	n.s.
13	124621 ± 16010 (6)	140305 ± 14085 (6)	n.s.
14	70738 ± 11772 (5)	-	-
15	-	102330 ± 10256 (6)	-
17	-	142349 ± 5630 (6)	-
21	150495 ± 34240 (32)	143077 ± 32367 (13)	n.s.

Mittelwert ± SD

Anzahl der Tiere in Klammern

n.s. = nicht signifikant

kutanen Fettgewebe möglich. Bei den Kontrolltieren gelang uns die Isolierung und Anfärbung der Zellen erst 24 Stunden nach der Geburt, bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten sogar erst 48 Stunden nach der Geburt.

Die Fettzellen der 2 Tage alten Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten waren mit einem mittleren Zellvolumen von 2862 $\pm$ 452 μ^3 erheblich kleiner als die Zellen der einen Tag jüngeren Kontrolltiere, deren mittleres Zellvolumen 9955 $\pm$ 1787 μ^3 betrug. Auch am 3.,5. und 9. Lebenstag waren die Fettzellen der Kontrolltiere noch signifikant größer als die der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere. Am 11. Tag nach der Geburt hatten die Fettzellen beider Kollektive etwa das gleiche Volumen: das Volumen der Fettzellen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten betrug 109976 $\pm$ 20877 μ^3 und das mittlere Fettzellvolumen der Kontrolltiere betrug 105098 $\pm$ 9266 μ^3. Am 21. Lebenstag waren die Fettzellvolumina auf 150495 $\pm$ 34240 μ und 143077 $\pm$ 32367 μ^3 angestiegen. Der Unterschied war weder am 11. noch am 21. Tag nach der Geburt signifikant.

Auch in der Entwicklung des subkutanen Fettgewebes zeigte sich, daß der Rückstand, den die Nachkommen der Streptozotocindiabetischen Ratten bei der Geburt aufwiesen, nach etwa 11 Tagen aufgeholt war und die mittleren Fettzellvolumina der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten am Ende der Säugeperiode mit den Fettzellvolumina der Kontrolltiere identisch waren.

3.16.3. Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des perirenalen Fettgewebes bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt.

An den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 untersuchten wir die Zellularität des perirenalen Fettgewebes und verglichen sie mit den Werten gesunder Kontrolltiere. Die Frage war, ob die diabetische Stoffwechsellage der Muttertiere einen bleibenden Effekt auf die Zellularität des Fettgewebes der Nachkommen ausüben würde.
Die Ergebnisse sind in der Abb. 30 und der Tab. 16 dargestellt.

Am 21. Tag nach der Geburt lag das mittlere Fettzellvolumen im perirenalen Fettgewebe der Kontrolltiere bei $139978 \pm 45732\ \mu^3$. Bis zum 42. Tag nach der Geburt nahm das mittlere Fettzellvolumen um etwa 50 % auf $205128 \pm 66368\ \mu^3$ zu. Am 70. Tag nach der Geburt fanden wir ein gegenüber dem 42. Tag nahezu verdreifachtes mittleres Fettzellvolumen; es lag bei $559437 \pm 82113\ \mu^3$.
Die Gesamtfettzellzahl des perirenalen Fettgewebes der Kontrolltiere entwickelte sich unterschiedlich. Vom 21. zum 42. Tag nach der Geburt nahm sie etwa um das fünffache von 808 ± 429 ($x10^3$) auf 4131 ± 994 ($x10^3$) Zellen zu. Am 70.

Mittleres Zellvolumen und mittlere Zellzahl des perirenalen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt ▨ = Kollektiv D ☐ = Kollektiv K_3

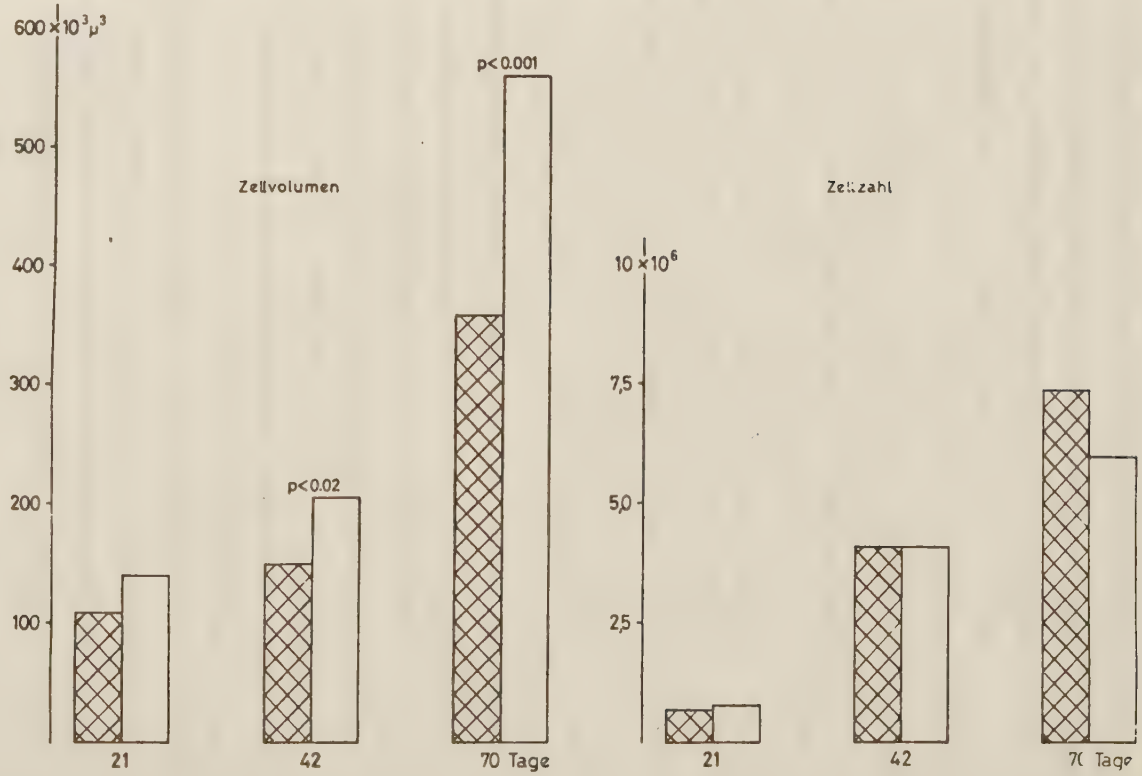


Abb. 30

Tabelle 16

Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des perirenalen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten am 21., 42. und 70. Tag post partum

Fettzellvolumen (μ^3)

Alter	21 Tage		42 Tage		70 Tage	
	D	K_3	D	K_3	D	K_3
	108971 ± 26047 (18)	139978 ± 45732 (4)	150272 ± 41332 (23)	205128 ± 66368 (6)	358023 ± 95664 (31)	559437 ± 82113 (5)
p <	n.s.		0,02		0,001	

Gesamtfettzellzahl (x 10^3)

Alter	21 Tage		42 Tage		70 Tage	
	D	K_3	D	K_3	D	K_3
	745 ±166 (10)	808 ±429 (4)	4153 ±1256 (23)	4131 ± 994 (5)	7407 ±1803 (32)	6978 ± 486 (3)
p <	n.s.		n.s.		n.s.	

Mittelwert ± SD

Anzahl der Tiere in Klammern

n.s. = nicht signifikant

Tag nach der Geburt lag sie mit 6978 ± 486 ($x10^3$) Zellen nur etwa 75 % über dem Wert vom 42. Tag nach der Geburt.

Das mittlere Fettzellvolumen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere unterschied sich am 21. Tag nach der Geburt nichtsignifikant vom Kontrollwert. Die Fettzellen wiesen ein Volumen von 108971 ± 26047 μ^3 auf. Am 42. Tag nach der Geburt hingegen lag das mittlere Fettzellvolumen der Kontrolltiere signifikant höher als bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten. Die Werte waren 150272 ± 41332 μ^3 und 205128 ± 66368 μ^3 ($p < 0,02$). Auch am 70. Tag nach der Geburt waren die Fettzellen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten mit einem mittleren Volumen von 358023 ± 95664 μ^3 signifikant kleiner als die Fettzellen der Kontrolltiere ($p < 0,001$).

Die Gesamtfettzellzahl im perirenalen Fettgewebe der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten entwickelte sich ähnlich wie bei den Kontrolltieren. Vom 21. zum 42. Tag nach der Geburt nahm sie von 745 ± 166 ($x10^3$) Zellen auf 4153 ± 1256 ($x10^3$) Zellen zu. Der Unterschied zu den Kontrollwerten war zu keinem Zeitpunkt signifikant. Am 70. Tag nach der Geburt lag die Gesamtfettzellzahl der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten mit einem Wert von 7407 ± 1803 ($x10^3$) Zellen sogar leicht, aber nicht signifikant höher als der Wert der Kontrolltiere.

3.16.4. Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des subkutanen Fettgewebes bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt.

Wir untersuchten ebenfalls die Entwicklung des Fettzellvolumens und der Gesamtfettzellzahl im subkutanen Fettgewebe bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder weiblicher Osborne-Mendel Ratten der Kollektive D und K_3. Die Ergebnisse sind in der Abb. 31 und der Tab. 17 dargestellt.

Das mittlere Fettzellvolumen der Kontrolltiere nahm vom 21. Tag nach der Geburt, an dem es bei 143077 $\pm$ 32367 μ^3 lag, bis zum 42. Tag auf 205149 $\pm$ 34572 μ^3 zu. Am 70. Tag nach der Geburt hatten die Fettzellen ein mittleres Volumen von 242928 $\pm$ 42089 μ^3 erreicht und waren damit um etwa 80 % größer als am 21. Tag nach der Geburt.

Wie im perirenalen Fettgewebe nahm auch im subkutanen Fettgewebe die Gesamtfettzellzahl wesentlich rascher zu als das Volumen der Fettzellen. Am 21. Tag nach der Geburt lag sie bei 7580 $\pm$ 1574 ($x10^3$) Zellen und am 42. Tag nach der Geburt um das zweieinhalbfache höher (20235 $\pm$ 6251 ($x10^3$) Zellen). Zum 70. Tag nach der Geburt nahm sie dann noch einmal um 50 % zu und betrug so 30987 $\pm$ 12060 ($x10^3$) Zellen.

Mittleres Zellvolumen und mittlere Zellzahl des subkutanen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten der Kollektive D und K_3 am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt ⊠ = Kollektiv D □ = Kollektiv K_3

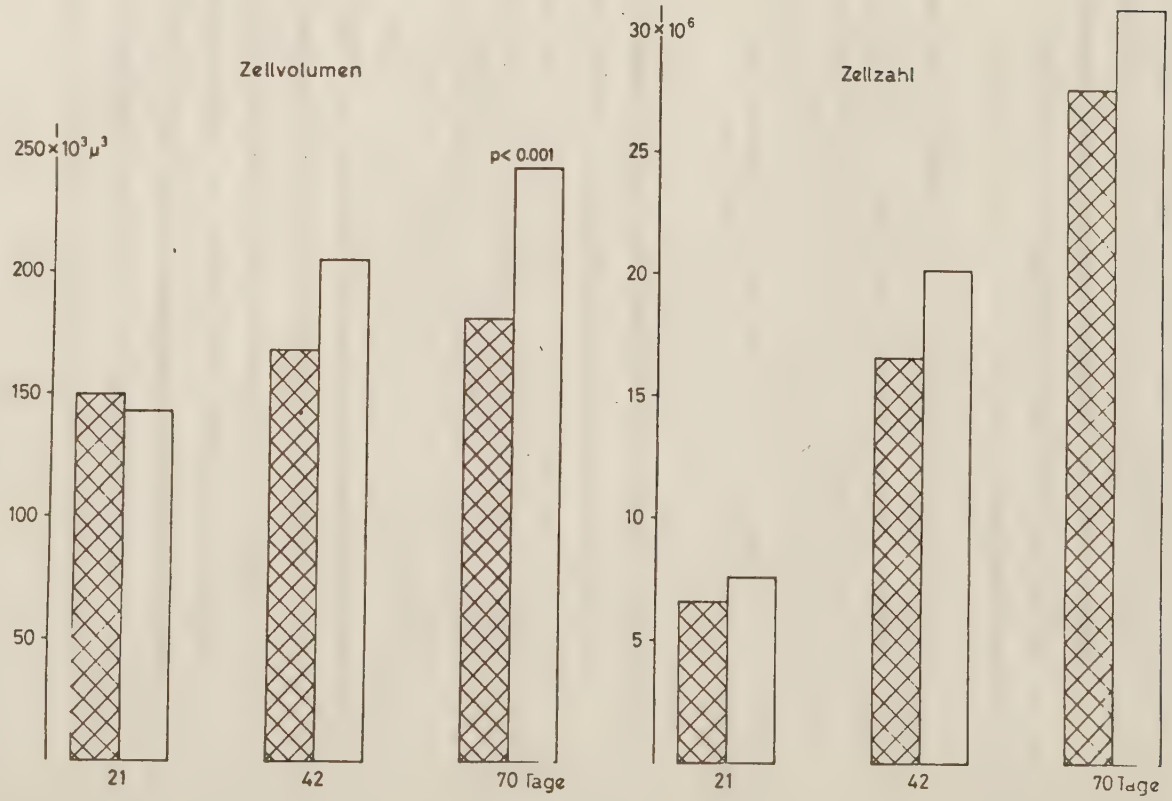


Abb. 31

Tabelle 17

Mittleres Fettzellvolumen und Gesamtfettzellzahl des subcutanen Fettgewebes bei Nachkommen Streptozotocin-diabetischer (D) und gesunder (K_3) weiblicher Osborne-Mendel Ratten am 21., 42. und 70. Tag post partum

Alter	Fettzellvolumen (μ^3)					
	21 Tage		42 Tage		70 Tage	
	D	K_3	D	K_3	D	K_3
	150495 ± 3440	143077 ± 32367	168013 ± 49580	205149 ± 34572	181310 ± 38310	242928 ± 42089
	(32)	(13)	(27)	(6)	(35)	(6)
p <	n.s.		n.s.		0,001	

Alter	Gesamtfettzellzahl (x 10^3)					
	21 Tage		42 Tage		70 Tage	
	D	K_3	D	K_3	D	K_3
	6576 ±1823	7580 ±1574	16616 ± 6573	20235 ± 6251	27730 ± 9077	30987 ±12060
	(27)	(8)	(27)	(6)	(34)	(6)
p <	n.s.		n.s.		n.s.	

Mittelwert ± SD

Anzahl der Tiere in Klammern

n.s. = nicht signifikant

Das mittlere Fettzellvolumen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten lag am 21. Tag nach der Geburt mit 150495 ± 3440 μ^3 im gleichen Bereich wie der Kontrollwert. Die Größe der Fettzellen nahm bis zum 42. Tag nach der Geburt nur um 12 % auf 168013 ± 49580 μ^3 zu, unterschied sich aber nicht signifikant von dem Wert der Kontrolltiere. Am 70. Tag nach der Geburt jedoch waren die Fettzellen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten bei einem mittleren Zellvolumen von 181310 ± 38310 μ^3 signifikant kleiner als die Fettzellen des Kontrollkollektivs, die im Mittel ein Volumen von 242928 ± 42089 μ^3 hatten ($p < 0{,}001$).

Die Entwicklung der Gesamtfettzellzahl im subkutanen Fettgewebe der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten verlief genau wie bei den Kontrolltieren. Vom 21. zum 42. Tag nach der Geburt nahm die Anzahl der Fettzellen von 6576 ± 1823 ($x10^3$) Zellen auf fast das zweieinhalbfache, 16616 ± 6573 ($x10^3$) Zellen, zu. Am 70. Tag nach der Geburt lag die Gesamtfettzellzahl bei 27730 ± 9077 ($x10^3$) Zellen. Das bedeutet gegenüber dem 42. Tag eine Zunahme von etwa 65 %. Zu keinem Zeitpunkt lagen die Gesamtfettzellzahlen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten signifikant unter den Kontrollwerten.

4. DISKUSSION

Das bei Neugeborenen diabetischer Mütter häufig beobachtete Übergewicht wird im Zusammenhang mit der mütterlichen Hyperglykämie, die eine fetale Hyperinsulinämie mit vermehrter Fettgewebsbildung hervorruft, gesehen (PEDERSEN 1977).
Am Modell experimentell diabetischer Tiere können möglicherweise diese Zusammenhänge untersucht werden. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, daß eine Übertragung von Ergebnissen am Tier auf die Verhältnisse beim Menschen leicht zu Mißinterpretationen führen kann, wenn speziesspezifische Faktoren nicht beachtet werden. Selbst Erkenntnisse, die an einem exakt definierten Tiermodell gewonnen werden, können naturgemäß nur Hinweise auf die Verhältnisse beim Menschen geben. Wir haben daher an Nachkommen experimentell diabetischer Ratten das Verhalten von Körpergewicht, Blutglukose, Plasmainsulin, Pankreasinsulin, die Histologie des Pankreas und die Entwicklung der Fettgewebszellularität über einen Zeitraum von 70 Tagen untersucht. Die Ergebnisse, die wir an den Neugeborenen gewonnen haben, haben wir in Beziehung zur mütterlichen Stoffwechsellage gesetzt.

Die am häufigsten angewandten Methoden zur Erzeugung eines experimentellen Diabetes bei der Ratte sind Pankreatektomie (HULTQUIST 1950), Alloxan-Injektionen (ANGERVALL 1959; SUTTER, FELIX, JACQUOT und SUTTER 1970; BJÖRNTORP, ENZI, KARLSSON, KROTKIEWSKI, SJOSTRÖM und SMITH 1974) oder Streptozotocin-Injektionen (GOLOB, RISHI, BECKER und MOORE 1970; PITKIN, PLANK und FILER 1971; SYBULSKI und MAUGHAN 1971; FUJIMOTO

und FUJII 1974). Bei der Pankreatektomie werden A- und B-Zellen gleichermaßen entfernt. Der durch Alloxan oder Streptozotocin induzierte Diabetes hingegen beruht auf der B-Zelltoxizität dieser Substanzen (FRERICHS und CREUTZFELD 1971). Mit ihrer Applikation wird ein Verhältnis der B-Zellen/A-Zellen geschaffen, wie es prinzipiell im Pankreas des menschlichen Diabetikers vorliegt (FERNER 1952).

Die Substanz Streptozotocin wird vom Mikroorganismus Streptomyces achromogenes (Variante 128, Gattung Streptomyces) produziert. Die Strukturformel lautet: N-d-Glukosyl(2)-N-nitrosomethylharnstoff (RUDAS 1972).
Streptozotocin ist ein allgemeines Zellgift mit antibakteriellen, antitumoralen, diabetogenen und cancerogenen Eigenschaften (RAKIETEN, RAKIETEN und NADKARNI 1963; ARISON und FEUDALE 1967; SIBAY und HAYES 1969). Die Frage nach dem eigentlichen intrazellulären Angriffspunkt des Streptozotocins ist nicht geklärt. Aus Untersuchungen über die Hemmung oder Abschwächung der beta-zytotoxischen Wirkung hat sich jedoch ergeben, daß die Wirkung von Streptozotocin wahrscheinlich über die Beeinflussung der intrazellulären Synthese oder des Abbaus von Nikotinamid-Dinukleotiden (NAD/NADP) zustande kommt.
Die B-Zelltoxizität des Alloxans beruht auf einem anderen Wirkungsmechanismus, da eine gleichzeitige Nikotinsäureapplikation den Alloxan-Effekt hemmt, während die Streptozotocinwirkung unbeeinflußt bleibt (LAZAROW, LLAMBIES und TAUSCH 1950; DULIN und WYSE 1969).

Streptozotocin hat im Vergleich zu Alloxan eine höhere B-Zelltoxizität und eine geringere Allgemeintoxizität (JUNOD, LAMBERT, ORCI, PICTET, GONET und RENOLD 1967; HOFTIEZER und CARPENTER 1973). Die geringere Allgemeintoxizität zeigt sich unter anderem darin, daß Streptozotocin-diabetische weibliche Ratten eine deutlich höhere Konzeptionsrate aufweisen als vergleichbare Alloxan-diabetische Ratten (GOLOB, RISHI, BECKER und MOORE 1970; SYBULSKI und MAUGHAN 1971). Die diabetogene Wirkung von Streptozotocin tritt nur nach intravenöser oder intraperitonealer Applikation auf (RUDAS 1973). Nach Ansicht vieler Autoren besteht der spezielle Vorteil des Streptozotocins in der Möglichkeit, mit gezielter Dosierung den gewünschten Schweregrad des Diabetes im voraus zu bestimmen. Bei der Ratte liegt die diabetogene Dosis niedriger als die allgemein toxische Dosis (FRERICHS und CREUTZFELD 1971).

Der gesamte nutzbare Dosisbereich liegt bei Ratten zwischen 5 mg/kg und 100 mg/kg. Streptozotocindosierungen von 5-15 mg/kg führen zu passageren Hyperglykämien, während Streptozotocingaben, die höher als 100 mg/kg liegen, allgemein toxisch sind (FRERICHS und CREUTZFELD 1971). Die LD_{50} liegt zwischen 110 mg/kg und 180 mg/kg intravenös (RAKIETEN, RAKIETEN und NADKARNI 1963).

In unseren Versuchen wurden 65 mg/kg Streptozotocin intraperitoneal injiziert. Diese Dosis bewirkte bei über 90 % der behandelten Tiere innerhalb eines Tages Blutglukoseanstiege bis über 400 mg/dl.

Über die Schwierigkeiten, die Konzeptionsbereitschaft Strepto-

zotocin-diabetischer Ratten nicht absinken zu lassen, und die Schwierigkeiten, bereits gravide Tiere während der Gravidität am Leben zu erhalten, wurde von verschiedenen Autoren berichtet (HULTQUIST 1950; KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW 1960 ; GOLOB 1969; GOLOB, RISHI, BECKER und MOORE 1970).

Durch Insulinsubstitution konnte die Konzeptionsrate deutlich erhöht und die Mortalitätsrate der diabetischen Tiere deutlich gesenkt werden (HULTQUIST 1950; ANGERVALL 1959). Daher wurden auch in den vorliegenden Versuchen die Tiere vom dritten Tag nach der Streptozotocinapplikation an mit Insulin substituiert. Die Grobeinstellung der Tiere sollte im allgemeinen so vorgenommen werden, daß die Blutglukosekonzentrationen um 8:00 Uhr morgens zwischen 150 mg/dl und 350 mg/dl lagen. Mit der auf die zweimal wöchentlich bestimmte Blutglukosekonzentration eingestimmten Substitution wurde erreicht, daß die Konzeptionsrate bei 36 % lag. Nur etwa 2 % der graviden Tiere starben trotz Substitution mit Insulin vor dem Zeitpunkt der Geburt. Aus Untersuchungen anderer Autoren (GOLOB, RISHI, BECKER und MOORE 1970) an nicht Insulin-substituierten Ratten läßt sich eine deutliche Abhängigkeit zwischen der Höhe der Streptozotocindosis und der Überlebensrate ersehen. So lag nach Applikation von 30 mg Streptozotocin/kg die Überlebensrate bei 63 % der Tiere, nach 40 mg/kg bei 38 % und nach 50 mg/kg bei 10 % aller Versuchstiere. Die bei unseren Tieren beobachtete Überlebensrate von 98 % bei einer Streptozotocindosis von 65 mg/kg muß dem Insulineffekt auf das Stoffwechselgeschehen zugeschrieben werden.

Bei der Behandlung eines insulinabhängigen Diabetes tritt beim Menschen in einer bestimmten Anzahl von Fällen eine Bildung von Antikörpern gegen das injizierte Insulin auf. Die Angaben über die Häufigkeit, mit der dieses Phänomen eintritt, schwanken zwischen 5 % und 100 % der untersuchten Fälle. Die hohe Streubreite beruht wahrscheinlich auf der unterschiedlichen Empfindlichkeit der verwendeten Untersuchungsmethoden, den Unterschieden im Alter der Patienten, der Behandlungsdauer und dem täglichen Insulinbedarf sowie der Art des jeweils verwendeten Insulins (KERP, HENRICHS und KASEMIR 1975). Die Zeit zwischen der ersten Injektion und dem Auftreten von Antikörpern beträgt zwischen zwei Tagen (DEVLIN 1966) und fünfunddreißig Tagen (BERSON und YALOW 1959; DOLOVICH, SCHNATZ, REISMAN, YAGI und ARBESMAN 1970; KALLEE, WILMANNS und WEISS 1963). In unseren Versuchen wurden die Streptozotocin-diabetischen Ratten in der Regel 30-35 Tage mit Insulin behandelt. Die durchgeführte Prüfung auf Antikörper erbrachte, daß die Insulinbindung zwischen 3 % und 10 % der unspezifischen Bindung des eingesetzten Puffers lag. Damit wurde unsere Voraussetzung, daß keine erfaßbare Antikörperbildung aufgetreten war, bestätigt.

In unseren Untersuchungen zeigte das Körpergewicht der Streptozotocin-diabetischen Ratten während der Gravidität die gleiche Entwicklung wie das Körpergewicht der Kontrolltiere. PITKIN, PLANK und FILER (1971) fanden bei diabetischen Ratten, die vor der Gravidität mit Streptozotocin behandelt worden waren, keinen Unterschied im Gewichtsverhal-

ten zwischen Insulin-behandelten Tieren, nicht behandelten Tierenund Kontrolltieren. Die verwendete Streptozotocindosis lag mit 30 mg/kg Körpergewicht um mehr als die Hälfte niedriger als die in unseren Versuchen verwendete Dosis von 65 mg/kg. Auf die geringe Streptozotocindosierung ist wahrscheinlich das unauffällige Körpergewichtsverhalten der experimentell-diabetischen, nicht Insulin-behandelten Tiere zurückzuführen. Dafür spricht vor allem die Beobachtung anderer Autoren, daß diabetische Ratten, die nicht mit Insulin substituiert wurden, weniger an Gewicht zunahmen als gesunde Kontrolltiere. So berichten SYBULSKI und MAUGHAN (1971), daß das Körpergewicht von Ratten, die am 6.-9. Tag der Gravidität mit Streptozotocin behandelt wurden und kein Insulin verabreicht bekamen, zum Geburtstermin um etwa 21 % geringer lag als bei Kontrolltieren, obwohl beide Kollektive zu Beginn des Versuches in ihren Körpergewichten identisch waren. Da jedoch die Streptozotocinbehandlung in diesen Studien erst ungefähr 14 Tage vor dem Geburtstermin durchgeführt wurde, ist nicht auszuschließen, daß die verminderte Gewichtsentwicklung, zumindest zu einem geringen Teil, auf dem initialen Gewichtsverlust beruht, der erfahrungsgemäß nach Streptozotocingabe auftritt und der sich erst nach einigen Tagen wieder ausgleicht.

Auf einen direkten Zusammenhang zwischen der Gewichtsentwicklung und dem Schweregrad der Stoffwechselstörung bei graviden Ratten wies SOLOMON (1959) am Beispiel der Alloxan-diabetischen Ratte hin. In dieser Studie war die Gewichtsentwicklung von

Tieren mit einem leichten Diabetes gegenüber den Kontrollen vermindert, während bei Tieren mit einem schweren Diabetes sogar ein Gewichtsverlust auftrat.
Die deutliche Beziehung zwischen Ausmaß des Insulinmangels und dem Verhalten des Körpergewichtes bei experimentell-diabetischen, graviden Ratten gestattet es, aus dem Gewichtsverhalten auf den Insulineffekt zu schließen. Die alleinige Beurteilung der absoluten Blutglukosekonzentrationen der Streptozotocin-diabetischen, Insulin-substituierten Ratte ist weniger aufschlußreich, da, wie wir in unseren Versuchen gesehen haben, die Körpergewichtsentwicklung selbst bei schwerer diabetischer Stoffwechsellage mit exzessiv erhöhten Blutglukosekonzentrationen durch eine adäquate Insulin-Substitution normal gehalten werden kann.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten die Nachkommen der diabetischen Muttertiere in der Regel bei der Geburt ein signifikant niedrigeres Körpergewicht als die Nachkommen der gesunden Kontrolltiere.

Auch GOLOB (1969), GOLOB, RISHI, BECKER und MOORE (1970), SYBULSKI und MAUGHAN (1971) sowie FUJIMOTO und FUJII (1974) beobachteten, daß die Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten das Geburtsgewicht von Nachkommen gesunder Tiere nicht erreichten. PITKIN und VAN ORDEN (1974) erkannten einen Zusammenhang zwischen der mütterlichen Stoffwechsellage und dem Geburtsgewicht der Nachkommen. Bei nur leicht diabetischen Muttertieren lagen die Geburtsgewichte im Normbereich, bei

schwerem mütterlichen Diabetes waren die Neugeborenen untergewichtig.

SOLOMON (1959) beobachtete bei Neugeborenen leicht diabetischer Ratten erhöhte und bei den Nachkommen schwer diabetischer Tiere verminderte Geburtsgewichte sowie häufige Totgeburten.

Dagegen berichtete ANGERVALL (1959) bei Nachkommen Alloxandiabetischer Ratten mit schwerer diabetischer Stoffwechsellage über erhöhte Geburtsgewichte. KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW (1960) wiesen darauf hin, daß die erhöhten Geburtsgewichte im Zusammenhang mit einer verlängerten Graviditätsdauer zu sehen sind. Durch Insulin-Substitution der Muttertiere ließ sich einmal die Graviditätsdauer verkürzen und zum anderen das Geburtsgewicht normalisieren. PITKIN, PLANK und FILER (1971) bemerkten, daß die Anzahl der Neugeborenen/Wurf bei den diabetischen, nicht substituierten Tieren im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erniedrigt war. Hieraus muß man folgern, daß die Anzahl der Neugeborenen/Wurf in einer direkten Beziehung zur mütterlichen Stoffwechsellage steht.

Nachkommen diabetischer Ratten können also sowohl über- als auch untergewichtig sein. Subdiabetische und leicht diabetische Tiere haben über- oder normgewichtige Neugeborene, mit zunehmendem Schweregrad des Diabetes hingegen sinken die Geburtsgewichte und die Mißbildungsraten und die Totgeburten steigen an.

In unseren Untersuchungen wurde der mütterliche Diabetes durch die Insulin-Substitution nicht völlig kompensiert. Mit der verwendeten Insulindosierung wurden zwar während der Nacht annähernd normale Blutglukosekonzentrationen erreicht, im Laufe des Tages trat jedoch ein Anstieg bis zu 400 mg/dl auf. Nach PERSSON, GENTZ, KELLUM und THORELL (1976) bewirken aber nicht nur hohe Blutglukosekonzentrationen, sondern vor allem große Schwankungen im Tagesverlauf den Hyperinsulinismus und seine Folgen beim Feten.
Der Einfluß kontinuierlich hoher mütterlicher Blutglukosekonzentrationen auf die Gewichtsentwicklung der Feten wurde von ASPLUND (1973) mit Hilfe von Glukosebelastungen der Muttertiere geprüft. Wurden stoffwechselgesunde, gravide Ratten mit Glukose infundiert, so waren bei niedrigen Glukosemengen die Neugeborenen untergewichtig, und bei größeren Glukosemengen übergewichtig (HARDING, KINCH und STEVENSON 1962). Dieses Verhalten muß auf eine erhöhte Insulinsekretion der fetalen Pankreata zurückgeführt werden. Vom 18. Tag der Gravidität an reagiert das fetale Pankreas auf eine Glukosebelastung mit einer Insulinsynthese und Insulinsekretion (KERVRAN und GIRARD 1974).

Auch die Wirkung einer Hyperinsulinämie ohne Hyperglykämie wurde geprüft. Rattenfeten erhielten während der letzten drei Tage der Gravidität Insulininjektionen, die bei der Geburt eine Erhöhung des Körpergewichtes und des Lipid- sowie des Stickstoffgehaltes gegenüber den mit Kochsalz behandelten Kontrolltieren bewirkten (PICON 1967).

Nach diesen Ergebnissen muß man davon ausgehen, daß andere Faktoren als die fetale Hyperglykämie und Hyperinsulinämie eine Rolle in der Entwicklung der Fettgewebsdepots oder in der Genese der Entwicklungsstörung spielen, die bei den Nachkommen schwer diabetischer Ratten beobachtet wird. ANGERVALL (1959) berichtet, daß die Nebennieren der Nachkommen Alloxandiabetischer Ratten hypoplastisch sind. Er führt diese Veränderung auf eine Überproduktion von Corticosteroiden bei den diabetischen Muttertieren zurück, die von anderen Autoren nachgewiesen worden ist (DEVECERSKI und FRAWLEY 1963). Da Injektionen von Cortison und ACTH zu einer Entwicklungsstörung bei den Nachkommen der behandelten Ratten führen (MERCIER PAROT 1957), könnte die mütterliche Überproduktion dieser Hormone auch bei den Nachkommen diabetischer Ratten in die körperliche Entwicklung eingreifen.

Weiterhin fanden verschiedene Autoren Hinweise dafür, daß eine mit zunehmender Schwere der diabetischen Stoffwechselstörung der Muttertiere auftretende Plazentarinsuffizienz Ursache der verminderten Geburtsgewichte der Nachkommen schwer diabetischer Ratten sein könnte. PITKIN, PLANK und FILER (1971) untersuchten die Zusammensetzung der Plazenten von Streptozotocin-diabetischen Ratten mit übergewichtigen Neugeborenen. Sie fanden jedoch keinen Unterschied im Wasser-, Fett- und Proteingehalt, verglichen mit gesunden Kontrolltieren. Ähnliche Ergebnisse wurden von EMMRICH und CAFFIER (1976) von diabetischen Ratten mit übergewichtigen Neugeborenen gefunden.

Im Gegensatz zu diesen Befunden sind an Plazenten von diabetischen Ratten mit untergewichtigen Neugeborenen deutliche Veränderungen nachzuweisen. Der Glykogengehalt der Plazenta einer gesunden Ratte verringert sich während der Gravidität kontinuierlich und ist zum Zeitpunkt der Geburt gleich null (LIBAN, ABRAMOVICI, SPORN, PRAGER und LARON 1976). Bei Streptozotocin-diabetischen Ratten mit untergewichtigen Neugeborenen fanden SYBULSKI und MAUGHAN (1971) hingegen vergrößerte Plazenten mit einer verstärkten Glykogeneinlagerung. PRAGER, ABRAMOVICI, LIBAN und LARON (1974) beobachteten ebenfalls bei Streptozotocindiabetischen Ratten mit untergewichtigen Neugeborenen erhöhte Plazentargewichte, Glykogeneinlagerungen und cystische Erweiterungen in der Spongiosa. Zusammen mit einer Verringerung der Konzentration der Glykogen-Synthetase und einer Erhöhung der Konzentration der glykogenolytischen Enzymaktivitäten weisen diese Veränderungen auf eine eingeschränkte Plazentarfunktion bei Streptozotocin-diabetischen Ratten hin (ABRAMOVICI, SPORN, PRAGER, SHALTIEL, LARON und LIBAN 1978). Hier ist möglicherweise eine Ursache für die Minderentwicklung der Neugeborenen schwer diabetischer Ratten zu suchen, da ähnliche Einschränkungen der nutritiven Plazentarfunktion auch beim Menschen bekannt sind, und zwar bei Schwangerschaften diabetischer Frauen mit Gefäßveränderungen. Die Kinder dieser Frauen sind meistens "small-for-date" (HOET 1969).

Ein weiterer Faktor, der für die Minderentwicklung der Feten Streptozotocin-diabetischer Ratten mitverantwortlich sein könnte, wurde von SYBULSKI und MAUGHAN (1971) angeführt: Die Leber Streptozotocin-diabetischer Ratten ließ in histologischen Schnitten deutliche pathologische Veränderungen im Sinne

einer trüben Schwellung der Hepatozyten und einige Nekrosen ohne zelluläre Reaktion erkennen. In diese Richtung weisen auch die Ergebnisse von CHANG und SCHNEIDER (1971), die über einen Abfall der Aktivitäten verschiedener Leberenzyme nach Streptozotocinapplikation berichten. Inwieweit diese Veränderungen Störungen der Entwicklung der Feten Streptozotocin-diabetischer Ratten nach sich ziehen können, ist nicht untersucht. Während bei unseren Tieren zum Zeitpunkt der Geburt das Körpergewicht der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten signifikant niedriger lag als bei den Nachkommen stoffwechselgesunder Muttertiere, verwischte sich dieser Unterschied schon in den ersten Tagen nach der Geburt. Am 21. Tag waren die Körpergewichte der beiden untersuchten Kollektive identisch.

Von anderen Autoren ist die Entwicklung des Körpergewichtes der Nachkommen diabetischer Ratten bisher kaum untersucht worden. Nur BJÖRNTORP, ENZI, KARLSSON, KROTKIEWSKI, SJOSTRÖM und SMITH (1974) verglichen übergewichtige Neugeborene Alloxan-diabetischer Ratten mit normgewichtigen Neugeborenen gesunder Muttertiere von identischem Körpergewicht. Der Verlauf der Körpergewichtsentwicklung war in beiden Kollektiven bis zum Alter von 40 Tagen gleich.

In der Regel führt Unterernährung während der Gravidität zu einer Entwicklungsstörung der Nachkommen, die von der Dauer und der Art der Unterernährung abhängig ist. Wurden während der Gravidität unterernährte Feten sofort nach der Geburt von gesunden Ammen gesäugt, so konnte eine deutliche Verbesserung der Überlebensrate und der körperlichen Entwicklung verzeich-

net werden. Das maximale Körpergewicht lag dann nur ca. 10 - 12 % unter dem der normal ernährten Kontrolltiere (ROEDER 1973).

MC LEOD, GOLDRICK und WHYTE (1972) berichten, daß auch die Ernährung der Muttertiere mit einer proteinarmen Diät während der Gravidität zu verringerten Geburtsgewichten der Nachkommen führte. Nach der Geburt nahmen die Tiere im gleichen Maß wie die Kontrolltiere zu, lagen in ihrem absoluten Körpergewicht jedoch niedriger als die Kontrolltiere.

Die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und Neugeborenen der Kollektive C und K_2 wurden zum Zeitpunkt der Geburt bestimmt. Die Blutglukosekonzentrationen sowohl der Muttertiere als auch der Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten lagen dabei in dem Bereich zwischen 50 mg/dl und 560 mg/dl. Wir stellten jedoch fest, daß die Blutglukose der Neugeborenen recht genau der Blutglukose der Muttertiere entsprach. Diese annähernd lineare Abhängigkeit konnte als Regressionsgerade dargestellt werden. Nimmt man an, daß diese Beziehung auch bei den übrigen Kollektiven besteht, so läßt sich auf die Blutglukosekonzentration der Muttertiere der Kollektive A und B schließen. Die Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen lagen bei 84 $\pm$ 24 mg/dl (Kollektiv A) und bei 98 $\pm$ 30 mg/dl (Kollektiv B), und somit im Bereich der Kontrollgruppen. Entsprechend der Blutglukose des Kollektivs C müssen die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere des Kollektivs A und B um 100 mg/dl gelegen haben. Zieht man nun die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere der Kollektive

A und B zwei Tage vor der Geburt zum Vergleich heran, so lagen diese bei 410 ± 80 mg/dl (Kollektiv A) und 198 ± 146 mg/dl (Kollektiv B). Hier muß also ein deutlicher Abfall der Blutglukosekonzentration in den letzten zwei Tagen der Gravidität aufgetreten sein. Die Ursache mag einerseits in der Insulinsubstitution zu suchen sein, die auf einer körpergewichtsbezogenen Dosierung beruhte. Entsprechend der exponentiellen Gewichtszunahme der graviden Ratten,kam es möglicherweise zu einer relativen Überdosierung, die bei den Muttertieren des Kollektivs C vermieden werden konnte, da die Insulinsubstitution während der letzten zwei Tage der Gravidität entsprechend der Blutglukosekonzentration vorgenommen wurde.
Zum anderen spielt wohl der in den letzten Tagen der Gravidität ansteigende Glukoseverbrauch der Feten eine immer größere Rolle. Zum Zeitpunkt der Geburt machen die Feten mit den Fruchtanhängen etwa ein Viertel des Körpergewichts der graviden Ratte aus. Dies wird durch den bei der Geburt auftretenden Gewichtsverlust dokumentiert. Eine enge Beziehung zwischen Blutglukose der Muttertiere und Blutglukose der Nachkommen vom 18. Tag der Gravidität an wurde sowohl bei Alloxan-diabetischen (KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW 1960) als auch bei Streptozotocin-diabetischen Ratten (PITKIN und VAN ORDEN 1974; AERTS und VAN ASSCHE 1977; KERVRAN, GUILLAUME und JOST 1978) beschrieben.
Die Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und der Neugeborenen des Kontrollkollektivs K_2 lagen im Bereich zwischen 50 mg/dl und 100 mg/dl. Die Regressionsgerade ließ jedoch keine so enge Beziehung zwischen den Muttertieren und ihren Neugeborenen erkennen, wie sie von PITKIN und VAN ORDEN (1974)

beschrieben wurde. In dieser Studie wurden die Tiere durch Hysterotomie geboren und die Blutglukosekonzentrationen jeweils an den gesammelten Blutproben des gesamten Wurfs bestimmt. Wir untersuchten hingegen die Blutglukosekonzentrationen der einzelnen Tiere und nahmen damit eine größere Streuung der Mittelwerte in Kauf. Da bei den Kontrolltieren die Blutglukosekonzentrationen nur innerhalb eines engen Bereiches schwanken, ist eine klare Aussage über die Beziehung zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und den Blutglukosekonzentrationen der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt erst bei der Untersuchung eines größeren Kollektivs möglich.

Die Blutglukosekonzentrationen der Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten des Kollektivs C fielen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Geburt bis auf 100 mg/dl - 150 mg/dl ab. Hingegen ließen die bereits zum Zeitpunkt der Geburt im Normbereich liegenden Blutglukosekonzentrationen der Tiere der Kollektive A und B keine größeren Schwankungen in diesem Zeitraum erkennen. Diese Beobachtungen entsprechen den Ergebnissen anderer Autoren am Modell der Alloxan-diabetischen Ratte (KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW 1960). Die Blutglukosekonzentrationen der Nachkommen unserer Kontrolltiere verhielten sich in den ersten 24 Stunden nach der Geburt relativ stabil und lagen in der Regel um 90 mg/dl. Insbesondere konnten wir bei diesen Tiere keine postnatale hypoglykämische Phase erkennen, wie sie von anderen Autoren beschrieben worden ist (GIRARD, CUENDET, MARLISS, KERVRAN und ASSAN 1973; CAKE, YEUNG und OLIVER 1971; SNELL und WALKER 1973). CAKE, YEUNG und OLIVER (1971) fanden hypoglykämische Werte in den ersten

fünf Stunden nach der Geburt sowohl bei spontan geborenen als auch bei durch Sectio geborenen Ratten, die ungesäugt in einem Inkubator gehalten wurden. GAIN und WATTS (1976) vermuten, daß die postnatale Hypoglykämie auf die fehlende Nahrungsaufnahme zurückzuführen ist. So traten Hypoglykämien nur auf, wenn die Tiere nach einer Sectio caesarea von den Muttertieren getrennt in einem Inkubator gehalten wurden und keine Nahrung zu sich nehmen konnten. Bei normal geborenen, von den Muttertieren gesäugten Neugeborenen beobachteten die Autoren nie eine Hypoglykämie.

Das Verhalten der Blutglukosekonzentrationen von Neugeborenen ist weiterhin abhängig von der Umgebungstemperatur. KERVRAN, GILBERT, GIRARD, ASSAN und JOST (1976) beobachteten Hypoglykämien nur bei neugeborenen Ratten, die in Inkubatoren bei 37°C gehalten wurden. Hingegen konnten sie bei Neugeborenen in einer Umgebungstemperatur von 24°C nie eine Unterzuckerung feststellen. Hier kühlten die Tiere innerhalb von 30 Minuten von 37°C auf 24°C ab. Beide Kollektive wurden während des ganzen Versuches nicht gefüttert. Das Ausbleiben einer hypoglykämischen Phase wurde auf die in Hypothermie verringerte Glukoseutilisation zurückgeführt. Sollte diesem Mechanismus eine Bedeutung zukommen, wären unsere Befunde einer ausgewogenen Blutglukoseregulation verständlich, da die Neugeborenen unserer Versuchstiere einer Raumtemperatur von 22°C ausgesetzt waren.

Die Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Ratten verhielten sich unterschiedlich. Die Neugeborenen des Kollektivs A hatten zum Zeitpunkt

der Geburt sehr hohe Plasmainsulinkonzentrationen, während die Blutglukosekonzentrationen im Normbereich lagen. Bei den Neugeborenen des Kollektivs B dagegen lagen sowohl die Plasmainsulin- als auch die Blutglukosekonzentrationen im Normbereich. Hingegen fanden wir bei den Neugeborenen des Kollektivs C eine deutliche positive Beziehung zwischen Plasmainsulinkonzentration und Blutglukose: Je höher die Blutglukose lag, desto höhere Plasmainsulinkonzentrationen wurden gemessen. Da zum Zeitpunkt der Geburt die Blutglukose der Neugeborenen der Blutglukose der Muttertiere entsprach, bestand auch eine direkte Beziehung zwischen den Blutglukosekonzentrationen der Muttertiere und den Plasmainsulinkonzentrationen der Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.

KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) untersuchten 21,5 Tage alte Feten Streptozotocin-diabetischer Ratten in utero bei intakter Nabelschnur. Die Muttertiere waren nach der Höhe der Blutglukosekonzentrationen in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe wies Blutglukosekonzentrationen zwischen 100 mg/dl und 200 mg/dl auf, während die Blutglukosekonzentrationen der zweiten Gruppe über 300 mg/dl lagen. Bei Feten der ersten Gruppe fanden sich gegenüber den Kontrolltieren erhöhte Plasma- und Pankreasinsulinkonzentrationen sowie eine in vitro verstärkte Insulinsekretion nach Glukosebelastung. Hingegen lagen bei den Feten der zweiten Gruppe, deren Blutglukosekonzentration 425 $\pm$ 20 mg/dl betrug, die Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentration niedriger als bei den Kontrolltieren. Die Insulinsekretion nach Glukosebelastung war in vivo

und in vitro verringert. Feten von leicht diabetischen Ratten waren also hyperglykämisch und hyperinsulinämisch, während bei Feten von schwer diabetischen Muttertieren eine Schädigung der B-Zellen eingetreten war, die sich in niedrigen Insulinkonzentrationen und einer verminderten Insulinsekretion unter Glukosebelastung ausdrückte. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen an den Neugeborenen des Kollektivs C gingen hier erhöhte Blutglukosekonzentrationen nicht mit erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen einher. Allerdings lag die Blutglukosekonzentration der Gruppe 3 des Kollektivs C mit 338 ± 114 mg/dl niedriger als es der Blutglukosekonzentration der schwer diabetischen Muttertiere von KERVRAN, GUILLAUME und JOST (1978) entsprach. Diese Muttertiere hatten Streptozotocin in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht erhalten, waren aber nicht mit Insulin substituiert worden. Daher ist trotz der gegenüber unseren Versuchen niedrigeren Streptozotocindosis auf eine schlechtere Stoffwechsellage bei diesen Tieren zu schließen. Die Plasmainsulinkonzentrationen der Kontrolltiere in unseren Versuchen wurden zum Zeitpunkt der Geburt sowie 1, 3, 6, 9 und 24 Stunden nach der Geburt bestimmt. Es wurden über diesen Zeitraum nur geringe Schwankungen verzeichnet, die Konzentrationen lagen in der Regel um 30 ng/ml.
GAIN und WATTS (1976) berichten, daß die Plasmainsulinkonzentrationen von neugeborenen Ratten, die in den ersten vier Stunden nach der Geburt stündlich gemessen wurden, zum Zeitpunkt der Geburt bei 80 µU/ml lagen, zur ersten Stunde nach der Geburt auf 60 µU abfielen, sich bis zur vierten Stunde auf diesem

Niveau hielten und dann zur sechsten Stunde nach der Geburt auf 20 µU/ml abfielen. Dieser Wert entspricht etwa der von den gleichen Autoren für erwachsene Ratten angegebenen Plasmainsulinkonzentration. Die Tiere waren spontan geboren und nach der Geburt bei den Muttertieren belassen worden.

SODOYEZ-GOFFAUX, SODOYEZ und DE VOS (1979) fanden ebenfalls erhöhte Plasmainsulinkonzentrationen bei den Feten gesunder Muttertiere während der letzten Tage der Gravidität. Sofort nach der Geburt fielen die Werte dann bis in den Normbereich erwachsener Ratten ab. Wurden Rattenfeten durch Sectio geboren und wurde die Nabelschnur nach der Geburt nicht durchtrennt, so blieben die Plasmainsulinkonzentrationen bis 30 Minuten nach der Geburt erhöht. Die Autoren interpretieren die Ergebnisse so, daß sie der Plazenta eine wichtige Rolle bei der Regulation der fetalen Insulinspiegel zumessen. Sie vermuten, daß ein plazentarer Faktor, dessen Natur nicht näher bekannt ist, die fetale Insulinsekretion steuern soll, so daß bei Durchtrennung der Nabelschnur der Sekretionsstimulus wegfällt und eine fetale Hypoglykämie nach der Geburt vermieden wird. Diese Hypothese zu erhärten, muß weiteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Auch KERVRAN, GILBERT, GIRARD, ASSAN und JOST (1976) fanden bei Rattenfeten bis zur Geburt hohe Plasmainsulinkonzentrationen und einen steilen Abfall dieser Werte nach der Geburt. Allerdings war der Abfall bei Tieren, die im Inkubator bei 37°C gehalten wurden, wesentlich steiler als bei Tieren, die auf Raumtemperatur abkühlten. Wie schon bei der Regulation der

Blutglukose spielt auch hier die Umgebungstemperatur eine große Rolle. Die Neugeborenen in unseren Versuchen waren einer Raumtemperatur von 22°C ausgesetzt. Die geringen Schwankungen der Plasmainsulinkonzentrationen nach der Geburt sind daher möglicherweise auf die Hypothermie zurückzuführen.
Sowohl GAIN und WATTS (1976) als auch SNELL und WALKER (1973) messen der Mobilisierung von Leberglykogen eine große Rolle in der Regulierung der Blutglukosekonzentration während der postnatalen Phase zu.

Bei Tieren, die durch Sectio geboren wurden, fanden SNELL und WALKER (1973), daß die Glykogenolyse in der Leber etwa 90 Minuten nach der Geburt einsetzte. GAIN und WATTS (1976) beobachteten bei normal geborenen Tieren schon vor der Geburt einen Abfall der Leberglykogenkonzentration. Diese Autoren vermuten, daß die Geburt durch Sectio eine verzögerte Glykogenfreisetzung bewirkt und daß damit auch die Glukosehomöostas in der postnatalen Phase erschwert wurde. Unsere Befunde einer ausgewogenen Blutglukoseregulation mit konstanten Plasmainsulinkonzentrationen sprechen daher für physiologische Versuchsbedingungen in diesem Zeitraum.

Vom 2. Tag nach der Geburt an lagen die Blutglukosekonzentrationen der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten des Kollektivs D im Bereich der Kontrolltiere des Kollektivs K_3. Sie lagen zwischen 111 mg/dl und 171 mg/dl und schwankten von Tag zu Tag. Diese Schwankungen sind verständlich, wenn man bedenkt, daß die Jungtiere nicht zu exakt festgelegten Zeit-

punkten Nahrung aufnehmen, so daß die gemessenen Blutglukosekonzentrationen Nüchternwerten oder postprandialen Blutglukosespiegeln entsprechen. Die an einigen Tagen vorhandenen statistischen Unterschiede sind daher zufälliger Natur. Das gilt auch für die zeitweilig vorhandenen Unterschiede in der Höhe der Plasmainsulinkonzentrationen, bei denen in beiden Kollektiven ein Abfall der Werte gegen Ende der Säugeperiode zu verzeichnen war. Nach der Säugeperiode stiegen die Plasmainsulinkonzentrationen beider Kollektive wieder an. Sie lagen dann zwischen 10 ng/ml und 20 ng/ml.

Bei den Nachkommen gesunden Ratten beobachteten BLAZQUEZ, MONTOYA und LOPEZ-QUIJADA (1970) die niedrigsten Plasmainsulinkonzentrationen zwischen dem 5. und dem 10.Tag nach der Geburt. Bis zum 30. Tag stiegen die Plasmainsulinkonzentrationen wieder um das Dreifache an. Dieser Verlauf spiegelt die in unseren Versuchen gewonnenen Ergebnisse wider: Während der Säugeperiode sind die Plasmainsulinkonzentrationen niedrig und steigen nach der Säugeperiode an. BLAZQUEZ, MONTOYA und LOPEZ-QUIJADA (1970) führen die Schwankungen des Plasmainsulins auf die unterschiedliche Nahrungszusammensetzung während und nach der Säugeperiode zurück. Die Rattenmilch enthält überwiegend Fette und Protein, aber wenig Kohlenhydrate (DYMSCA, CZAJKA und MILLER 1964). Die nach der Säugeperiode aufgenommene Laboratoriumskost hingegen ist kohlenhydratreich. Somit ist die Belastung des Pankreas während der Säugeperiode gering und der beobachtete Anstieg der Plasmainsulinkonzentration danach aufgrund der kohlenhydratreichen Ernährung gut verständlich.

Der Pankreasinsulingehalt der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten wurde vom 2. Tag nach der Geburt an untersucht. In beiden Kollektiven stieg er bis zum 6. Tag nach der Geburt auf mehr als 300 ng/g Feuchtgewicht an und fiel dann kontinuierlich ab. Am 70. Tag nach der Geburt lag er in beiden Kollektiven bei 70 ng/g. Über ähnliche Befunde berichten auch BLAZQUEZ, MONTOYA und LOPEZ-QUIJADA (1970). Den höchsten Pankreasinsulingehalt beobachteten wir am 5. Tag nach der Geburt. Danach fielen die Werte kontinuierlich ab und stabilisierten sich nach der Säugeperiode.
In unseren Versuchen zeigten sich keine Unterschiede in der Pankreasinsulinkonzentration von Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten und gesunder Kontrolltiere. Im Gegensatz dazu fanden ERIKSSON, ANDERSSON und HELLERSTRÖM (1977), daß 21 Tage alte Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten gegenüber Kontrolltieren einen verringerten Pankreasinsulingehalt aufwiesen, wenn die Muttertiere manifest diabetisch waren. Nachkommen latent diabetischer Ratten wiesen dagegen einen normalen Pankreasinsulingehalt auf. Die Blutglukosekonzentration der manifest diabetischen Tiere lag höher als es unseren Streptozotocin-diabetischen Tieren entspricht. Folglich muß es zu einer bleibenden Schädigung der Pankreata der Nachkommen der diabetischen Muttertiere gekommen sein.
In der Entwicklung des fetalen Pankreas der Ratte treten inselähnliche Strukturen etwa am 15. Tag der Gravidität auf (FREIE, PASMA und BOUMAN 1975). Anzahl und Größe der Inseln nehmen in den folgenden Tagen schnell zu (HARD 1944). Granulierte B-Zellen sind lichtmikroskopisch am 17. Tag zu er-

kennen (FRYE 1957). Mit fluoreszenzmikroskopischen Methoden konnten SCHWEISTHAL, FROST und BRINN (1976) schon am 14. Tag der Gravidität Insulin nachweisen. Der Anteil des Inselgewebes am Pankreasgewebe nimmt vom 17. Tag bis zum 22. Tag von 0,7 % auf 1,5 % zu. Ein weiterer und noch steilerer Anstieg findet nach der Geburt statt. Am 5. Tag nach der Geburt machen die Inseln 3,6 % des Pankreasgewebes aus. Bei der erwachsenen Ratt nimmt das Inselgewebe dagegen nur etwa 1,1 % des Gesamtgewebes ein (FREIE, PASMA und BOUMAN 1976). Entsprechend dem morphologischen Befund steigt auch die Pankreasinsulinkonzentration während der Gravidität um 50 bis 100 % pro Tag an und erreicht am 22. Tag 3mU/mg (HEGRE, McEVOY, BACHELDER und LAZAROW 1973). Wir untersuchten die Pankreata von Neugeborenen Streptozotocin diabetischer Ratten während des ersten Tages nach der Geburt anhand lichtmikroskopischer Präparate und verglichen sie mit den Pankreata von Neugeborenen gesunder Kontrolltiere.
Das Pankreas gesunder Kontrolltiere besteht hauptsächlich aus exokrinem Gewebe. Bei den Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Ratten liegtder Anteil des endokrinen Gewebes deutlich höher als bei den Kontrolltieren. Die Anfärbung der B-Zellen mit Aldehyd-Fuchsin als Ausdruck der Insulinspeicherung ist am stärksten bei den Kontrolltieren ausgeprägt, während sich die B-Zellen der Neugeborenen diabetischer Ratten mit hohen Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen kaum oder gar nicht anfärben. In der Regel verhalten sich der Grad der Anfärbbarkeit und die Anzahl der angefärbten Zellen umgekehrt proportional zur Höhe der Plasmainsulinkonzentrationen.

FRYE (1957) hat ähnliche Veränderungen bei Feten Alloxan-diabetischer Ratten beschrieben, die vom 17. bis 22. Tag der Gravidität untersucht wurden. Er stellte sowohl Hyperplasie und Hypertrophie der Inseln als auch hydropische und nekrotische Veränderungen der B-Zellen fest. ANGERVALL (1959) fand bei Neugeborenen Alloxan-diabetischer Ratten hydropische Schwellung und Glykogeninfiltration der B-Zellen.
Auch KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW (1960) stellten an Neugeborenen Alloxan-diabetischer Ratten deutliche zytologische Veränderungen der Inseln fest, die als Hyperplasie und Hypertrophie, Glykogeninfiltration und hydropische Aufquellung der Zellen beschrieben wurden. Das Ausmaß der Veränderungen korrelierte zur Höhe der mütterlichen Blutglukosekonzentration. Glykogeninfiltration und hydropische Schwellung fanden sich immer im Zentrum der Inseln, die außenliegenden Zellen waren nie betroffen.
Entsprechende Veränderungen, die ebenfalls mit der Höhe der mütterlichen Blutglukosekonzentration korrelierten, beschrieben PITKIN und VAN ORDEN (1974) auch bei Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Ratten. Nach AERTS und VAN ASSCHE (1977) verstärkt sich die bei leichtem Diabetes der Muttertiere bestehende Degranulierung mit zunehmender Schwere des Diabetes, so daß Neugeborene, deren Muttertiere Glykosurie und Albuminurie zeigen, keine Granula mehr in ihren B-Zellen haben. Während diese Veränderungen bei Neugeborenen diabetischer Ratten konstant vorkommen, tritt bei Kindern diabetischer Mütter eine Degranulierung nur dann auf, wenn die Blutglukose-

konzentrationen 300 mg/dl überschreiten (AERTS und VAN ASSCHE 1977). Eine Degranulierung der B-Zellen spricht zwar für eine niedrige Pankreasinsulinkonzentration, bedeutet jedoch nicht einen völligen Insulinmangel. VAN ASSCHE, GEPTS und AERTS (1976) wiesen darauf hin, daß es mit immunzytochemischen Techniken gelungen ist, in degranulierten B-Zellen Insulin nachzuweisen. Dies war sowohl bei Feten diabetischer Ratten als auch bei Kindern diabetischer Mütter mit Blutglukosekonzentrationen über 300 mg/dl der Fall.
Auch in unseren Untersuchungen zeigte sich, daß funktionelle und morphologische Befunde sich nicht immer decken. So fanden wir bei den Neugeborenen der Gruppe 1 des Kollektivs C bereits eine verminderte Granulierung, obwohl die Plasmainsulinkonzentrationen der Muttertiere und der Neugeborenen im Bereich der Kontrolltiere lagen, also nicht auffällig erniedrigt waren. Die zum Zeitpunkt der Geburt degranulierten B-Zellen sind etwa fünf Tage nach der Geburt wieder regranuliert, wie KIM, RUNGE, WELLS und LAZAROW (1960) nachgewiesen haben. Damit ist aber die funktionelle Integrität der B-Zellen nicht bewiesen, denn LAZAROW und HEGGESTAD (1970) fanden bei Nachkommen Alloxandiabetischer Ratten im Alter von 3 und 6 Monaten eine pathologische Glukosetoleranz, obwohl die Pankreata morphologisch unauffällig waren. Somit ist also die Frage berechtigt, ob die mütterliche Hyperglykämie unter bestimmten Voraussetzungen nicht einen bleibenden Schaden am fetalen Pankreas setzen kann.

Kinder diabetischer Mütter sind im Mittel schwerer als Neugeborene gesunder Mütter (PEDERSEN 1977). OSLER (1961) fand bei

Kindern diabetischer Mütter, daß das Unterhautfettgewebe signifikant dicker war als bei Kindern gesunder Mütter. Die vermehrte Fettablagerung wird mit dem fetalen Hyperinsulinismus erklärt, der durch das vergrößerte Glukoseangebot der Mutter entsteht (PEDERSEN 1977).

In vitro bewirkt Insulin eine verstärkte Lipogenese, d.h. eine erhöhte Veresterung und erhöhte Speicherung von Lipiden, sowie eine Verminderung der Lipolyse und somit der Freisetzung von freien Fettsäuren (HAUSBERGER 1965). Der Einfluß des Insulins auf das Wachstum des Fettgewebes ist in vielen Untersuchungen gesichert worden. So gehen verschiedene Formen der Fettsucht mit einem Hyperinsulinismus einher (KARAM, GRODSKY und FORSHAM 1963; CHLOUVERAKIS, DADE und BATT 1970). Experimentell gelingt es, durch Applikation von Insulin den Lipidgehalt von fetalen Ratten zu erhöhen (PICON 1967). Bei jungen Ratten führen Insulininjektionen zu einer verstärkten Lipidsythese und zur Vergrößerung der Fettzellen (VOST und HOLLENBERG 1970). SALANS, ZARNOWSKI und SEGAL (1972) berichten, daß Insulininjektionen sowohl bei jungen als auch bei erwachsenen Ratten zu einer Zunahme der Fettgewebsdepots durch Hypertrophie der Zellen führen, daß aber die Anzahl der Zellen nicht zunimmt.

Hingegen fanden HAUSBERGER und HAUSBERGER (1957) und KAZDOVA und VRANA (1970) nach Injektion von 1 bis 12 E Insulin pro Tag eine echte Zunahme der Gesamtfettzellzahlen. Offen ist, ob derlipogenetische Effekt des Insulins auf die Zellen ein direkter ist, oder ob Insulin indirekt über eine vermehrte Nahrungsaufnahme, die ihrerseits auf Hypoglykämien zurückge-

führt werden muß, die Zellularität positiv beeinflußt. Unter Fütterung einer fettreichen Diät beobachtete LEMONNIER (1972) an Mäusen unterschiedliches Wachstum verschiedener Fettgewebsdepots. Das perirenale Fettgewebe zeigte eine Hyperplasie der Fettzellen, während subkutanes und epididymales Fettgewebe vornehmlich durch Hypertrophie der Zellen wuchsen. Das parametrane Fettgewebe weiblicher Mäuse vergrößerte sich durch Zunahme von Zellgröße und Zellzahl. Untersuchungen über die Zellularität des Fettgewebes können also nur verglichen werden, wenn sie an den gleichen Fettgewebsdepots vorgenommen wurden. In der Arbeit von KAZDOVA und VRANA (1970) ist nicht angegeben, aus welchem Fettgewebe die untersuchten Zellen stammen.

Sollen Veränderungen der Zellularität des Fettgewebes untersucht werden, ist es notwendig, den Fettzelldurchmesser zu bestimmen. Hier haben sich zwei Methoden durchgesetzt. HIRSCH und GALLIAN (1968) beschrieben eine Zählung osmiumfixierter Zellen. 1971 wurde von DI GIROLAMO, MENDLINGER und FERTIG eine photomikroskopische Methode vorgeschlagen, bei der die Fettzellen direkt ausgemessen werden. In einer vergleichenden Studie fanden LAVAU, SUSINI, KNITTLE, BLANCHET-HIRST und GREENWOOD (1977) eine gute Übereinstimmung beider Methoden über einen großen Meßbereich. Die photomikroskopische Methode ist allerdings zeitaufwendiger. In der vorliegenden Arbeit wurde eine photomikroskopische Methode, ähnlich der, wie sie von DI GIROLAMO, MENDLINGER und FERTIG (1971) beschrieben wurde, verwendet. Je Probe wurden 100 Zellen ausgemessen. Damit ist es möglich, eine Verteilungskurve der Fettzelldurchmesser zu

erstellen und den Mittelwert zu errechnen (KHAN, ASHMAN, HEALD und HUBBARD 1974). Schwierigkeiten traten nur bei der Untersuchung kleinster Fettgewebsproben auf, wie sie von neugeborenen Ratten gewonnen werden. Der Lipidgehalt der Einzelzellen ist so klein, daß die Zellen durch Zentrifugation nicht separiert werden können. Aber auch mit der Methode von HIRSCH und GALLIAN (1968) können Zellen, die kleiner als 25 µ sind, nicht erfaßt werden (SJOSTRÖM 1977).

Weder bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten noch bei den Nachkommen der Kontrolltiere war eine Isolierung von Fettzellen aus dem subkutanen Fettgewebe sofort nach der Geburt möglich. Dies stimmt mit den Ergebnissen von BJÖRNTORP, ENZI, KARLSSON, KROTKIEWSKI, SJOSTRÖM und SMITH (1974) von Neugeborenen Alloxan-diabetischer Ratten überein. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Fettgewebe von Nachkommen gesunder und Streptozotocin-diabetischer Ratten, die vom Zeitpunkt der Geburt bis 24 Stunden nach der Geburt durchgeführt wurden, ergaben keinen Anhalt für einen unterschiedlichen Reifegrad der Zellen beider Kollektive. Die Fettzellen enthielten in der Regel mehrere kleine Lipidtropfen, waren also vom multilokulären Typ, wie auch PILGRIM (1971) sie bei fetalen und neugeborenen Ratten beschrieben hat. Der früheste Zeitpunkt, zu dem eine Isolierung und Anfärbung von Fettzellen gelang, lag bei unseren Kontrolltieren 24 Stunden nach der Geburt. Entsprechend dem zum Zeitpunkt der Geburt gegenüber den Kontrolltieren verminderten Körpergewicht war dies bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten erst 24 Stunden später möglich. Die zu diesem Zeitpunkt isolierten

Zellen waren im Mittel kleiner als die Fettzellen der einen Tag jüngeren Kontrolltiere. Die Diskrepanz zwischen den licht- und elektronenmikroskopischen Befunden hängt möglicherweise von der unterschiedlichen Stoffwechselsteinstellung der entsprechenden diabetischen Muttertiere ab.

Innerhalb von etwa zehn Tagen nach der Geburt bildete sich der bei der Geburt bestehende Entwicklungsrückstand der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten zurück. Unterschiede im mittleren Zellvolumen waren bei einundzwanzig und zweiundvierzig Tage alten Tieren im subkutanen Fettgewebe nicht nachzuweisen. Allerdings hatten siebzig Tage alte Nachkommen diabetischer Ratten kleinere Fettzellen als ihre Kontrolltiere. Dies Ergebnis scheint allerdings ein Zufallsbefund zu sein und sollte daher nicht überbewertet werden. Die Fettzellen im perirenalen Fettgewebe waren am 21. Tag in beiden Kollektiven gleich groß, am 42. und 70. Tag jedoch bei den Nachkommen der diabetischen Ratten kleiner als bei den Kontrolltieren.

Die Gesamtfettzellzahlen, die am 21., 42. und 70. Tag nach der Geburt untersucht wurden, waren im subkutanen und perirenalen Fettgewebe bei beiden Kollektiven vergleichbar. Sie stiegen vom 21. bis 70. Tag im subkutanen Fettgewebe um das Vierfache und im perirenalen Fettgewebe um das Neun- bis Zehnfache an. Im gleichen Zeitraum nahm das mittlere Fettzellvolumen im subkutanen Fettgewebe um den Faktor 1,5 zu, während es sich im perirenalen Fettgewebe fast vervierfachte. Hier ist also ein deutlicher Unterschied in der Geschwindigkeit der Entwicklung der verschiedenen Fettgewebsdepots und in der Art ihres Wachstums zu sehen. Das subkutane Fettgewebe

wird zu einem früheren Zeitpunkt angelegt als das perirenale Fettgewebe, das selbst bei 21 Tage alten Tieren noch recht spärlich vorhanden ist. Zu diesem Zeitpunkt sind aber die Fettzellen in beiden Depots schon gleich groß. Bei 7o Tage alten Tieren findet sich nur eine mäßige Vergrößerung der Fettzellen des subkutanen Fettgewebes, aber die Fettzellen des perirenalen Fettgewebes haben in der Regel ein doppelt so groß Zellvolumen wie die des subkutanen Depots. DI GIROLAMO, MENDLINGER und FERTIG (1969) berichten hingegen von acht Wochen alten Ratten, daß die Zellen des perirenalen Fettgewebes im Mittel kleiner waren als die Zellen des subkutanen Fettgewebes. Da es sich bei den untersuchten Tieren um Wistar-Ratten handelte, beruhen die unterschiedlichen Ergebnisse möglicherweise auf stammesspezifischen Unterschieden zwischen Osborne Mendel und Wistar-Ratten.

In unseren Untersuchungen wurde deutlich, daß die in utero vermutete und nach der Geburt bewiesene hyperinsulinämische Stoffwechsellage der Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten weder im subkutanen noch im perirenalen Fettgewebe eine beschleunigte Fettzellreifung hervorrufen konnte. Im Gegenteil, die Entwicklung des Fettgewebes war bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Ratten in der Regel gegenüber den Kontrolltieren verzögert.

Im Unterschied dazu wiesen BJÖRNTORP, ENZI, KARLSSON, KROTKIEWKI, SJOSTRÖM und SMITH (1974) am perirenalen Fettgewebe von Nachkommen Alloxan-diabetischer Ratten im Alter von 40 Tagen im Vergleich zu Kontrolltieren erhöhte Fettzellzahlen und leicht erniedrigte

Fettzellvolumina nach. Es wurden aber nur Tiere untersucht, die bei der Geburt übergewichtig waren. Das Ergebnis wurde so interpretiert, daß exzessive Insulin- und Glukosekonzentrationen in utero keine ausgesprochene Hyperzellularität des Fettgewebes hervorrufen können. Da aber diese Tiere erst im Alter von vierzig Tagen untersucht wurden, ist eine Aussage über die Verhältnisse bei den Neugeborenen irrelevant.
Faktoren, die die Fettgewebszellularität beeinflussen, sind unter anderem die Wurfgröße (KNITTLE und HIRSCH 1968; RAKOW 1977), die mütterliche Diät während der Säugeperiode (WINICK und NOBLE 1966; KNITTLE 1972) oder Kälteakklimatisation der Jungtiere (THERRIAULT und MELLIN 1971).
In unserer Untersuchung war der größere Teil der Tiere in der Lage, den bei der Geburt bestehenden Entwicklungsrückstand, der sich nicht nur im Volumen der Fettzellen, sondern auch im Körpergewicht zeigte und der einen Hinweis auf das Ausmaß der intrauterinen Mangelernährung gibt, innerhalb der Säugeperiode aufzuholen. Wie ROEDER und CHOW (1972) gezeigt haben, reagiert der Fetus zwar sehr empfindlich auf Unterernährung, jedoch ist der Effekt auf das Fettgewebe und das Körpergewicht nur vorübergehend, wenn ein reines Kaloriendefizit besteht. Bei einem Proteinmangel größeren Ausmaßes kann die Minderentwicklung auch in der postnatalen Phase nicht mehr durch ad libitum Ernährung ausgeglichen werden (FORBES, TRACY, RESNICK und MORGANE 1977). Kalorische Einschränkung allein kanndann zu einer bleibenden Verminderung der Fettzellzahl führen, wenn sie während der gesamten Säugeperiode besteht (WINICK und NOBLE 1966). KNITTLE und HIRSCH (1968) erreichten eine Reduk-

tion der Fettzellzahl durch Erweiterung der Anzahl der säugenden Jungen pro Amme. Junge Ratten, die in einem Vierer-kollektiv von einem Muttertier gesäugt wurden, wiesen im Alter von 20 Wochen ein höheres Körpergewicht sowie zahlreichere und größere Fettzellen auf als Tiere, die in einem Kollektiv zu 22 von einem Muttertier gesäugt wurden. Daher war es in unseren Untersuchungen wichtig, jeweils sechs Tiere von einer Amme säugen zu lassen, damit eventuelle Unterschiede der Fettgewebszellularität nicht durch Ernährungseinflüsse während der Säugeperiode überlagert werden konnten.

Das subkutane und perirenale Fettgewebe vergrößert sich sowohl bei den Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten als auch bei den Kontrolltieren bis zum Alter von zehn Wochen durch Zunahme von Zellgröße und Zellzahl. Dieses Ergebnis stimmt mit den Beobachtungen von HIRSCH und HAN (1969) überein, die bei Sprague-Dawley Ratten eine Zunahme der Fettgewebsmasse durch Hyperplasie und Hypertrophie der Fettzellen bis zum Alter von fünfzehn Wochen beobachteten. Danach vergrößerte sich nur das Fettzellvolumen, während die Fettzellzahl konstant blieb.

Faßt man die Beobachtungen an Nachkommen experimentell-diabetischer Ratten zusammen, läßt sich ersehen, daß bei latent diabetischer oder leicht diabetischer Stoffwechsellage der Muttertiere die Fettgewebsbildung beim Feten vergleichsweise erhöht sein kann.

Eine schlechte Stoffwechselsituation der Muttertiere, die ebenso mit erhöhten Plasmainsulinkonzentrationen beim Feten einhergeht, führt jedoch in der Regel zu einer körperlichen

Minderentwicklung, verringertem Geburtsgewicht und verzögerter Fettgewebsausbildung. Sind diese Veränderungen nicht zu schwerwiegend, bilden sie sich im Verlauf der Säugeperiode spontan zurück.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Untersuchung an experimentell diabetischen Ratten und ihren Nachkommen wurde der Frage nachgegangen, ob sich ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Stoffwechsellage und kindlichen Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen sowie der Entwicklung der Fettgewebsdepots beim Neugeborenen erkennen läßt. Ein Insulinmangeldiabetes wurde bei weiblichen Osborne-Mendel Ratten mit Streptozotocin erzeugt. Die nachfolgende Substitution mit Insulin wurde entsprechend der Blutglukosekonzentration der Einzeltiere durchgeführt. Nach Stabilisierung der Stoffwechsellage bzw. der gewünschten Stoffwechseleinstellung wurden die diabetischen weiblichen Tiere mit gesunden männlichen Tieren des gleichen Stammes verpaart und täglich in ihrem Gewichtsverhalten kontrolliert.

Die Entwicklung des Körpergewichts verlief bei den Streptozotocin-diabetischen Tieren und den gesunden Kontrollen identisch. Das Körpergewicht der Neugeborenen Streptozotocin-diabetischer Muttertiere lag zum Zeitpunkt der Geburt signifikant niedriger als das Körpergewicht der Kontrolltiere. Noch während der Säugeperiode nivellierte sich der Gewichtsunterschied. Zum Zeitpunkt der Geburt wurden bei den Neugeborenen der Streptozotocin-diabetischen Ratten sowohl hohe als auch niedrige Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet. In der Regel bestand zum Zeitpunkt der Geburt eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der mütterlichen Blutglukosekonzentration und den Blutglukose- und Plas-

mainsulinkonzentrationen der Neugeborenen. Beide Parameter sanken innerhalb der ersten Lebensstunden bei den Nachkommen der diabetischen Muttertiere ab und verhielten sich nach dem ersten Lebenstag unauffällig.

Die Entwicklung der Fettgewebszellularität war bei den Nachkommen der Streptozotocin-diabetischen Tiere innerhalb der ersten Lebenstage im Vergleich zu den Kontrollen verzögert. Am Ende der Säugeperiode verhielten sich die Gesamtfettzellzahlen bei beiden Kollektiven identisch.

Bei der histologischen Untersuchung der Pankreata zeigte sich, daß hohe Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen mit einer deutlichen Degranulierung der B-Zellen einhergingen und eine Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhansschen Insel vorlag.
Blutglukose-, Plasmainsulin- und Pankreasinsulinkonzentrationen sowie die Fettgewebszellularität verschiedener Lokalisationen wurden sowohl während als auch nach der Säugeperiode bis zum 70. Lebenstag untersucht. Innerhalb dieses Zeitabschnittes verhielten sich die Nachkommen Streptozotocin-diabetischer und gesunder Ratten in bezug auf diese Parameter identisch.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß eine diabetische Stoffwechsellage der Muttertiere zur Hyperglykämie und Hyperinsulinämie bei den Neugeborenen führen kann. Gleichzeitig kommt es dabei zur Hypertrophie und Hyperplasie der Langerhansschen Inseln. Eine verzögerte Entwicklung der Fettgewebsdepots ist ebenfalls deutlich erkennbar.

Eine Beziehung zwischen mütterlicher Stoffwechsellage und kindlichen Blutglukose- und Plasmainsulinkonzentrationen läßt sich am Modell der Streptozotocin-diabetischen Ratte und ihrer Nachkommen nur während der ersten Lebensstunden uneingeschränkt nachweisen. Eine Beziehung zwischen mütterlicher Stoffwechsellage und Zellularität des Fettgewebes ist dagegen während der ersten Lebenstage der Nachkommen deutlich zu erkennen.

Nachkommen Streptozotocin-diabetischer Ratten sind daher nur während der ersten Lebensstunden oder Lebenstage als Tiermodelle der Entwicklung von Kindern diabetischer Mütter zu verwenden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMOVICI, A., SPORN, J., PRAGER, R., SHALTIEL, A., LARON, Z., LIBAN, E.: Glycogen metabolism in the placenta of Streptozotocin diabetic rats. Horm. Metab. Res. 10, 195-199 (1978)

AERTS, L., VAN ASSCHE, F.A.: Rat foetal endocrine pancreas in experimental diabetes. J. Endocrinol. 73, 339-346 (1977)

ANGERVALL, L.: Alloxan diabetes and pregnancy in the rat. Effects on offspring. Acta endocrinol. (Kbh.) 31, Suppl. 44, 3-86 (1959)

ANTONIS, A., PLATT, D.S., THORP, J.M.: Automated method for the colorimetric determination of acyl esters in serum. J. Lipid Res. 6, 301-306 (1965)

ARISON, R.N., FEUDALE, E.L.: Induction of renal tumor by Streptozotocin in rats. Nature 214, 1254-1255 (1967)

ASPLUND, K.: Effects of intermittent glucose infusions in pregnant rats on the functional development of the foetal pancreatic B-cells. J. Endocrinol. 59, 285-293 (1973)

BERSON, S.A., YALOW, R.S.: Recent studies on insulin-binding antibodies. Ann. NY Acad. Sci. 82, 338-344 (1959)

BITTNER, D.L., MANNING, J.: Automated neocuproine glucose method: critical factors and normal values. Presented at the Technicon Symposion, Automation in Analytical Chemistry, New York, Oct. 17, 1966

BJÖRNTORP, P., ENZI, G., KARLSSON, K., KROTKIEWSKI, M., SJOSTRÖM, L., SMITH, U.:
The effect of maternal diabetes on adipose tissue cellularity in man and ra
Diabetologia 10, 205-209 (1974)

BLAZQUEZ, E., MONTOYA, E., LOPEZ QUIJADA, C.:
Relationship between insulin concentrations in plasma and pancreas of foetal and weanling rats.
J. Endocrinol. 48, 553-561 (1970)

CAKE, M.H., YEUNG, D., OLIVER, I.T.:
The control of postnatal hypoglycemia. Suggestions based on experimental observations in neonatal rats.
Biol. Neonate 18, 183-192 (1971)

CARDELL, B.S.:
The infants of diabetic mothers. A morphological study.
J. Obstetr. Gynec. Brit. Comm. 60, 834-853 (1953)

CHANG, A.Y., SCHNEIDER, D.I.:
Hepatic enzyme activities in Streptozotocin diabetic rats before and after insulin treatment.
Diabetes 20, 71-77 (1971)

CHLOUVERAKIS, C., DADE, E.F., BATT, R.A.L.:
Glucose tolerance and time sequence of adiposity hyperinsulinemia and hyperglycemia in obese, hyperglycemic mice (ob/ob).
Metabolism. 19, 687-693 (1970)

CRAWFORD, J.S.:
Maternal and cord blood at delivery.
Biol. Neonate 8, 222-237 (1965)

DAVOREN, P.R.:
The isolation of insulin from a single cat pancreas.
Biochim. Biophys. Acta 63, 150-153 (1962)

DEVECERSKI, M.S., FRAWLEY, T.F.: Adrenal steroid production in rats with alloxan diabetes. Endocrinology 73, 386-391 (1963)

DEVLIN, J.G.: Evidence for the existence of an IgM immunglobulin to insulin. Ir. J. Med. Sci. 6, 507-510 (1966)

DI GIROLAMO, M., MENDLINGER, S., FERTIG, J.W.: The role of adipose cell size, dispersion and number in the enlargement of the epididymal fat pads in rat, hamster and guinea pig. J. Clin. Res. 17, 22 (1969)

DI GIROLAMO, M., MENDLINGER, S., FERTIG, J.W.: A simple method to determine fat cell size and number in four mammalian species. Am.J. Physiol. 221, 850-858 (1971)

DOLVICH, J., SCHNATZ, J.D., REISMAN, R.E., YAGI, Y., ARBESMAN, C.E.: Insulin allergy and insulin resistance. J. Allergy 46, 127-137 (1970)

DRISCOLL, S.G., BENIRSCHKE, K., CURTIS, G.W.: Neonatal deaths among infants of diabetic mothers. Am. J. Dis. Child 100, 818-835 (1960)

DUBREUIL, G., ANDÉRODIAS, J.: Ilots de Langerhans glands chez un nouveau-né de mère glykosurique. C.R. Soc. Biol. 83, 1490-1493 (1920)

DULIN, W.E., WYSE, B.M.: Studies on the abilities of compounds to block the diabetogenic action of Streptozotocin. Diabetes 18, 459-466 (1969)

DYMSZA, H.A., CZAJKA, D.M., MILLER, S.A.: Influence of artificial diet on weight gain and body composition of the neonatal rat. J. Nutr. 84, 100-106 (1964)

EMMRICH, P., CAFFIER, P.: Plazentare Veränderungen bei Ratten mit Streptozotocindiabetes. Endokrinologie 67, 79-84 (1976)

ERIKSSON, U., ANDERSSON, A., HELLERSTRÖM, C.: Hormone content and insulin biosynthesis in the endocrine pancreas of the offspring of diabetic and subdiabetic rats. Diabetologia 13, 391 (Abstr.) (1977)

FAULHABER, J.D., PETRUZZI, E.N., EBLE, H., DITSCHUNEIT, H.: In vitro Untersuchungen über den Fettstoffwechsel isolierter menschlicher Fettzellen in Abhängigkeit von der Zellgröße: Die durch Adrenalin induzierte Lipolyse. Horm. Metab. Res. 1, 80-85 (1969)

FERNER, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952

FOLCH, J., LEES, M., SLOANE-STANLEY, G.H.: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. J. Biol. Chem. 226, 497-509 (1957)

FORBES, W.B., TRACY, C., RESNICK, O., MORGANE, P.J.: Effects of maternal dietary protein restriction on growth of the brain and body in the rat. Brain.Res.Bull. 2, 131-135 (1977)

FREIE, H.M.P., PASMA, A., BOUMAN, P.R.: Quantitative analysis of pancreatic islet development and insulin storage in the fetal and newborn rat. Acta endocrinol. (Kbh.) 80, 657-666 (1975)

FRERICHS, H., CREUTZFELD, W.: Der experimentelle chemische Diabetes - Streptozotocin-Diabetes. In: Handbuch exper. Pharmakol. XXXII/1, Dörzbach, E., Ed., Springer 1971, S. 185-202

FRYE, B.E.: The differentiation of the endocrine pancreas in fetuses of alloxan-diabetic and insulin-treated rats. J. Morphol. 101, 325-358 (1957)

FUJIMOTO, I., FUJII, T.: Changes in the cholesterol level in the tissues of streptozotocin-induced diabetic mother rats and their infants during the early postpartum period. Endocrinol. Japon. 21, 101-108 (1974)

GAIN, K., WATTS, C.: Glucose homeostasis in the developing rat: II. Blood glucose, plasma insulin and hepatic glycogen in the newborn rat. Biol. Neonate 30, 35-39 (1976)

GEIGY, J.R.A.G.: Pharmazeutische Abteilung (Hrsg.): Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, Red.Konrad Diem. 6. Aufl. S. 32 ff. (1960)

GIRARD, J.R., CUENDET, G.S., MARLISS, E.B., KERVRAN, A., RIEUTONT, M., ASSAN, R.: Fuels, hormones and liver metabolism at term and during the early postnatal period in the rat. J. clin. Invest. 52, 3190-3200 (1973)

GOLOB, E.; Streptozotocin-Diabetes bei der schwangeren Ratte. Z. Geburtshilfe Gyn. 171, 18-38 (1969)

GOLOB, E., RISHI, S., BECKER, K.L., MOORE, CH.: Streptozotocin diabetes in pregnant and nonpregnant rats. Metabolism 19, 1014-1019 (1970)

HALMI, N.S.: Differentiation of two types of basophils in the adenohypophysis of the rat and the mouse.
Stain. Technol. 27, 61-64 (1952)

HARD, W.: The origin and differentiation of the alpha and beta cells in the pancreatic islets of the rat.
Am. J. Anat. 75, 369-403 (1944)

HARDING, P.G.R., KINCH, R.A.H., STEVENSON, J.A.F.: Hyperglycemia and pregnancy in the rat.
Diabetes 11, 321-328 (1962)

HAUSBERGER, F.X.: Effect of dietary and endocrine factors on adipose tissue growth.
In: Handbook of Physiology, Adipose tissue, Section 5; Eds.: A.E. Renold und G.F. Cahill.
The Williams & Wilkins C. Baltimore, 1965, S.519-528

HAUSBERGER, F.X., HAUSBERGER, B.C.: Composition of adipose tissue in several forms of obesity.
Anat. Rec. 127, 305-309 (1957)

HEGRE, O.D., Mc EVOY, R.C., BACHELDER, V., LAZAROW, L.: Fetal rat pancreas: Differentiation of the islet cell component in vivo and in vitro.
Diabetes 22, 577-583 (1973)

HERBERG, M.: Simultanbestimmung des Cholesterins und der Esterfettsäuren mit dem Autoanalyzer als Screening-Test zur Aufdeckung von Hyperlipidämien. Vorgetragen auf dem Europäischen Technicon Symposion "Automation in der Analytischen Chemie", Brighton, England, Nov. 1967

HIRSCH, J., GALLIAN, E.: Methods for the determination of adipose cell size in man and animals. J. Lipid Res. 9, 110-119 (1968)

HIRSCH, J., HAN , P.: Cellularity of rat adipose tissue: effects of growth, starvation and obesity. J. Lipid Res. 10, 77-82 (1969)

HOET, J.J.: Normal and abnormal fetal weight gain. In: Foetal Autonomy, a CIBA foundation symp. Ed.: G.E. Wolstenholme and M. O' Connor, pp. 186-217, J.A. Churchill Ltd London, 1969

HOET, J.P., HOET, J.J.: Das endokrine Pankreas bei Kindern diabetischer Mütter und seine weitere Entwicklung. In: Handbuch der Inneren Medizin, Diabetes mellitus; (Hrsg.): E.F. Pfeiffer, München, Lehmann (1971), S. 537-553

HOFSTÄTTER, P.R., WENDT, D.: Quantitative Methoden der Psychologie. Johann Ambrosius Barth, München, 3. Aufl. 1967

HOFTIEZER, V., CARPENTER, A.M.: Comparison of streptozotocin and alloxan-induced diabetes in the rat, including volumetric quantitation of the pancreatic islets. Diabetologia 9, 178-184 (1973)

HUBBELL, J.P., MUIRHEAD, D.M., DRORBAUGH, J.E.: The newborn infant of the diabetic mother. Med. Clin. North Am. 49, 1035-1052 (1965)

HULTQUIST, G.: Diabetes and pregnancy: an animal study. Acta pathol. microbiol. Scand. 27, 695-719 (1950)

JUNOD, A., LAMBERT, A.E., ORCI, L., PICTET, R., GONET, A.E., RENOLD, A.E.:
Studies of the diabetogenic action of Streptozotocin.
Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 126, 201-205 (1967)

KALLEE, E., WILLMANNS, W., WEISS, G.:
Geschwindigkeit der Neubildung Insulin-bindender γ-Globuline.
Z. Naturforsch. 18b, 1124 (1963)

KARAM, J.H., GRODSKY, G.M., FORSHAM, P.H.:
Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immuno-chemical assay.
Diabetes 12, 197-201 (1963)

KAZDOVÂ, L., VRÂNA, A.:
Insulin and adipose tissue cellularity.
Horm. Metab. Res. 2, 117-118 (1970)

KERP, L., HENRICHS, A.R., KASEMIR, H.:
Die Immunologie des Insulins.
In: Handbuch der Inneren Medizin, Hrsg.: H. Schwiegk, Bd. 5, Teil 2A; Diabetes mellitus, Hrsg.: K. Oberdisse
Springer Verlag, Berlin,1975, S. 305-400

KERVRAN, A., GILBERT, M., GIRARD, J.R., ASSAN, R., JOST, A.:
Effect of environmental temperature on glucose induced insulin response in the newborn rat.
Diabetes 25, 1026-1030 (1976)

KERVRAN, A., GIRARD, J.R.:
Glucose-induced increase of plasma insulin in the rat fetus in utero.
J. Endocrinol. 62, 545-551 (1974)

KERVRAN, A., GUILLAUME, M., JOST, A.:
The endocrine pancreas of the fetus from diabetic pregnant rat.
Diabetologia 15, 387-393 (1978)

KHAN, M.A., ASHMAN, R.S., HEALD, F.P., HUBBARD, T.B.: Effects of methodology on estimation of adipose cell size and number in humans. Nutr. Rep. 10, 9-18 (1974)

KIM, J.N., RUNGE, W., WELLS, L.J., LAZAROW, A.: Pancreatic islets and blood sugars in prenatal and postnatal offspring from diabetic rats: beta-granulation and glycogen infiltration. Anat. Rec. 138, 239-249 (1960)

KIM, J.N., RUNGE, W., WELLS, L.J., LAZAROW, A.: Effects of experimental diabetes on the offspring of the rat: fetal growth, birth weight, gestation period and fetal mortality. Diabetes 9, 396-404 (1960)

KNITTLE, J.: Maternal diet as a factor in adipose tissue cellularity and metabolism in the young rat. J. Nutr. 102, 427-434 (1972)

KNITTLE, J., HIRSCH, J.: Effect of early nutrition on the development of rat epididymal fat pads: cellularity and metabolism. J. clin. Invest. 47, 2091-2098 (1968)

LAVAU, M., SUSINI, C., KNITTLE, J., BLANCHET-HIRSCH, S., GREENWOOD, M.R.C.: A reliable photomicrographic method for determining fat cell size and number: application to dietary obesity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 156, 251-256 (1977)

LAZAROW, A., HEGGESTAD, C.B.: Offspring of animals with experimental diabetes. In: Early diabetes, Camerini-Davalos, R.A. and H.S. Cole, Edts., Academic Press New York, pp. 229-237, 1970

LAZAROW, A., LLAMBIES, J., TAUSCH, A.J.: Protection against diabetes with nicotinamide. J. Lab. Clin. Med. 38, 249-258 (1950)

LEMONNIER, D.: Effect of age, sex and site on the cellularity of the adipose tissue in mice and rats rendered obese by a high fat diet. J. clin. Invest. 51, 2907-2915 (1972)

LIBAN, E., ABRAMOVICI, A., SPORN, J., PRAGER, R., LARON, Z.: Morphological and biochemical changes in the placentas of Streptozotocin induced diabetic rats. Harefuah 90, 508-513 (1976)

Mc LEOD, K.I., GOLDRICK, R.B., WHYTE, H.M.: The effect of maternal malnutrition on the progeny of the rat. Studies on nitrogen balance. Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 50, 731-738 (1972)

MERCIER-PAROT, L.: Influence de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la gestation et le développement postnatal du rat. Biol. Med. (Paris) 46, 7 (1957)

OPPÉ, T.E., HSIA, D.Y.Y., GELLIS, S.S.: Pregnancy in the diabetic mother with nephritis. Lancet I, 353 (1957)

OSLER, M.: Body composition of newborn infants of diabetic mothers. Osler, Copenhagen, Thesis (1961)

PEDERSEN, J.: Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. Acta endorinol. (Kbh.) 16, 330-342 (1954)

PEDERSEN, J.: The pregnant diabetic and her newborn. Munksgaard, Copenhagen (1977)

PEDERSEN, J., PEDERSEN, L.M.: Prognosis of the outcome of pregnancies in diabetics. Acta endocrinol. (Kbh.) 50, 70-78 (1965)

PEDERSEN, J., OSLER, M.: Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the fetus and newborn of diabetic mothers. Dan. Med. Bull. 8, 78-83 (1961)

PERSSON, B., GENTZ, J., KELLUM, M., THORELL, J.: Metabolic observations in infants of strictly controlled diabetic mothers. Acta Paediatr. Scand. 65, 1-9 (1976)

PICON, L.: Effect of insulin on growth and biochemical composition of the rat fetus. Endocrinology 81, 1419-1421 (1967)

PILGRIM, CH.: DNA synthesis and differentiation in developing white adipose tissue. Dev. Biol. 26, 69-76 (1971)

PITKIN, R.M., PLANK, C.J., FILER, L.J.,jr.: Fetal and placental composition in experimental maternal diabetes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 163-166 (1971)

PITKIN, R.M., VAN ORDEN, D.E.: Fetal effects of maternal Streptozotocin diabetes. Endocrinology 94, 1247-1253 (1974)

PRAGER, R., ABRAMOVICI, A., LIBAN, E., LARON, Z.: Histopathological changes in the placenta of Streptozotocin induced diabetic rats. Diabetologia 10, 89-91 (1974)

RAKOW, L.:
Der Einfluß einer durch die Wurfgröße bedingten unterschiedlichen postnatalen Ernährungssituation auf die Fettzell- und Bindegewebszahl im weißen Fettgewebe von Mäusen (NMRI).
Beitr. Pathol. 161, 256-266 (1977)

RAKIETEN, N., RAKIETEN, M.L., NADKARNI, M.V.:
Studies on the diabetogenic action of Streptozotocin.
Cancer Chemother. Rep. 29, 91-98 (1963)

RODBELL, M.,
Metabolism of isolated fat cells:
I. Effects of hormone on glucose metabolism and lipolysis.
J. Biol. Chem. 239, 375-380 (1964)

ROEDER, L.M.,
Long-term effects of maternal and infant feeding.
Am. J. Clin. Nutr. 26, 1120-1123 (1973)

ROEDER, L.M., CHOW, B.F.:
Maternal undernutrition and its long-term effect on the offspring.
Am. J. Clin. Nutr. 25, 812-821 (1972)

RUDAS, B.:
Streptozotocin.
Arzneim. Forsch. 22, 830-861 (1972)

SALANS, L.B., ZARNOWSKI, M.J., SEGAL, R.:
Effect of insulin upon the cellular character of rat adipose tissue.
J. Lipid Res. 13, 616-623 (1972)

SCHETTLER, G.:
Innere Medizin.
Thieme Verlag Stuttgart (1972)

SCHWEISTHAL, M.R., FROST, C.C., BRINN, J.E.:
Ontogeny of four cell types in fetal rat islets using histochemical techniques.
Acta diabetol. lat. 13, 30-39 (1976)

SIBAY, T.M., HAYES, J.A.: Potential carcinogenic effects of Streptozotocin. Lancet II, 912 (1969)

SJÖSTRÖM, L.: Comments on adipocyte sizing. Clin. Chim. Acta 74, 89-91 (1977)

SNELL, K., WALKER, D.G.: Glucose metabolism in the newborn rat. Temporal studies in vivo. Biochem. J. 132, 739-752 (1973)

SODOYEZ-GOFFAUX, F.R., SODOYEZ, J.R., DE VOS, C.J.: Insulin secretion and metabolism during the perinatal period in the rat. J. clin. Invest. 63, 1095-1102 (1979)

SOLOMON, F.: Embryomegaly and increased fetal mortality in pregnant rats with mild alloxan diabetes. Diabetes 8, 45-50 (1959)

SUTTER, M.Th., FELIX, J.M., JACQUOT, R., SUTTER, B.CH.J.: Le diabête alloxanique chez la ratte gestante et chez le foetus. J. Physiol. (Paris) 62, Suppl. 1, 219-220 (1970)

SYBULSKI, S., MAUGHAN, G.B.: Use of Streptozotocin as a diabetic agent in rats. Endocrinology 89, 1537-1540 (1971)

THERRIAULT, D.G., MELLIN, D.B.: Cellularity of adipose tissue in cold-exposed rats and the calorigenic effect of Norepinephrine. Lipids 6, 486-491 (1971)

VAN ASSCHE, F.A., GEPTS, W., AERTS, L.: The fetal endocrine pancreas in diabetes (human). Diabetologia 12, 423-432 (1976)

VOST, A., HOLLENBERG, C.H.: Effect of diabetes and insulin on DNA synthesis in rat adipose tissue. Endocrinology 87, 606-610 (1970)

WHITE, P.: Pregnancy and diabetes. In: "Joslin's Diabetes mellitus.", Hrsg.: Marble, A., White, P., Bradley, R.L. 11th Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1971, 581-598.

WHITE, P.: Infants of diabetic mothers. Am. J. Med. 7, 609-616 (1949)

WINICK, M., NOBLE, A.: Cellular response in rats during malnutrition at various ages. J. Nutr. 89, 300-306 (1966)

Herrn Professor Dr. F.A. Gries danke ich für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.
Frau Professor Dr. Dr. L. Herberg bin ich zu ganz besonderem Dank verpflichtet für die Überlassung des Themas, für ihre allzeit geduldige und anspornende Hilfe bei der Planung und Durchführung der Versuche und für die vielen Anregungen bei der Zusammenstellung der Arbeit.
Für ihre sehr gewissenhafte, freundliche und engagierte Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche möchte ich den Damen und Herren des Diabetes-Forschungsinstitutes meinen herzlichen Dank aussprechen, insbesondere Frau Jutta Klein, Herrn Gerhard Krömer, Frau Eva Major, Frau Juliane Tiemann, Frau Angela Schraven, Herrn Hubert Wadenpohl und Frau Angelika Wirdeier.

LEBENSLAUF

Ich wurde am 29. Januar 1954 in Bonn geboren, als Sohn des Diplom-Volkswirts Hans Noever und seiner Ehefrau Eva-Maria geb. Arens.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Koblenz und Bonn-Duisdorf. Nach dem Besuch der Sexta des Helmholtz-Gymnasiums in Bonn-Duisdorf folgte ein zweieinhalbjähriger Frankreichaufenthalt von 1965 bis 1967. Während dieser Zeit besuchte ich das Lycée International in St. Germain-en-Laye bei Paris. Im Sommer 1967 kam ich dann an das Städt. Gymnasium in Troisdorf und blieb dort bis 1969. Von 1969 bis 1970 besuchte ich noch einmal das Helmholtz-Gymnasium in Bonn-Duisdorf, da meine Familie dorthin verzog. Im Juli 1970 ging ich als Austauschschüler nach Nashville, Tennessee, USA, wo ich bis August 1971 die John Overton High School besuchte und mit einem High School-Diplom abschloß. Von 1971 bis 1972 besuchte ich die Oberprima am Humboldt-Gymnasium in Düsseldorf und legte dort im Mai 1972 die Reifeprüfung ab. Ich bekam die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Bochum zum Wintersemester 1972, trat jedoch das Studium wegen Ableistung des Wehrdienstes nicht an. Noch während des Grundwehrdienstes wurde ich aufgrund von Lungenveränderungen vorzeitig aus der Bundeswehr entlassen.

Das vorklinische Studium begann ich daraufhin im Sommersemester 1973 an der Universität Düsseldorf. Hier legte ich im Frühjahr 1975 die Ärztliche Vorprüfung ab, dann im Frühjahr 1976 den 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Sommer 1978 den 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Von Oktober 1978 bis September 1979 leistete ich das Praktische Jahr am Bethesda-Krankenhaus in Duisburg ab und bestand den 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

im Oktober 1979. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 9. November 1979. Zur Zeit bin ich Assistenzarzt am Augusta-Krankenhaus in Düsseldorf-Rath.